

15. 7. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

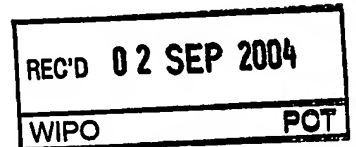
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 7月17日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-275718
[ST. 10/C]: [JP2003-275718]

出 願 人
Applicant(s): 山之内製薬株式会社

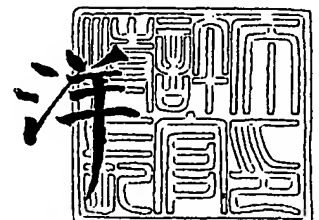


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 8月19日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 0000003293
【提出日】 平成15年 7月17日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D227/20
A61K 31/427

【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
【氏名】 菅沢 形造

【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
【氏名】 古賀 祐司

【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
【氏名】 小櫃 和義

【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
【氏名】 奥田 崇男

【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
【氏名】 平山 復志

【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
【氏名】 阿部 正樹

【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
【氏名】 鈴木 健一

【特許出願人】
【識別番号】 000006677
【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社
【代表者】 竹中 登一

【代理人】
【識別番号】 100089200
【弁理士】
【氏名又は名称】 長井 省三
【電話番号】 03-5916-5111

【選任した代理人】
【識別番号】 100098501
【弁理士】
【氏名又は名称】 森田 拓
【電話番号】 03-5916-5111

【選任した代理人】
【識別番号】 100109357
【弁理士】
【氏名又は名称】 矢野 恵美子
【電話番号】 03-5916-5111

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 005348
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

特許請求の範囲 1

【物件名】

明細書 1

【物件名】

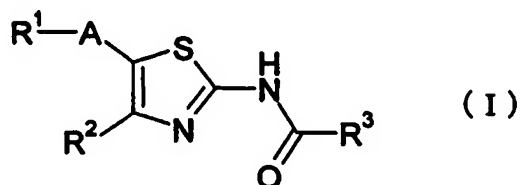
要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (I) で示される 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【化 1】

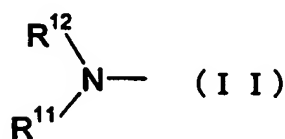


〔式中の記号は以下の意味を示す。〕

A: 低級アルキレン。

R¹: 式 (I I) で示される基、又は置換されていてもよい環状アミノ。

【化 2】



〔式中の記号は以下の意味を示す。〕

R¹¹: H、置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよいシクロアルキル。なお、A がメチレンを示す場合、R¹¹ は、R² で示されるチエニル若しくはフェニルへ架橋するメチレンとして存在してもよい。また、A がメチレンを示す場合、R¹¹ は、A で示されるメチレンへ閉環する置換されていてもよい低級アルキレンとして存在していてもよい。
R¹²: それぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環。]

R²: それぞれ置換されていてもよいチエニル若しくはフェニル。

R³: それぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、アリール若しくは環状アミノ。]

【請求項 2】

A がメチレンであり、R¹ が式 (I I) で示される基であり、R¹¹ が H 若しくはメチルであり、R¹² が -O-低級アルキルで置換されていてもよい低級アルキル若しくはシクロアルキルであり、R² が 4-クロロチオフェン-2-イルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

請求項 1 記載の化合物を有効成分とする医薬。

【請求項 4】

血小板増多剤である請求項 3 の医薬。

【請求項 5】

血小板減少症治療剤である請求項 3 の医薬。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその塩

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、医薬、殊に血小板減少症治療剤として有用な新規2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその塩及び該化合物を有効成分とする医薬に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

血小板は生理的止血および病的血栓形成に主要な働きを果たす無核の血球細胞であり、生体内において、血小板は前駆細胞である巨核球から絶えず産生される。血小板産生は他の血球と同様に多能性幹細胞に由来し、多能性幹細胞は巨核球系の前駆細胞になり、それから巨核芽球、前巨核球、巨核球になる。この巨核球の成熟の過程において未熟な巨核球は細胞分裂を伴わずにDNA合成だけを行って多倍数体となる。その後、細胞質の成熟が始まり、血小板分離膜が形成され、細胞質が断裂して血小板が放出される。

一方、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、又は悪性腫瘍の化学療法、放射線療法等における種々の造血障害による血小板の減少は出血傾向を招く等の重篤な症状を引き起こすため、それらの治療を目的に血小板を増多させる様々な技術の開発の試みが行われてきた。現在、血小板減少症治療の有力な手段は血小板輸血であるが、十分量の血小板が供給されている状況ではなく、また、移入した血小板の寿命が短い等の理由により、血小板減少症を十分に改善することは困難である。さらに、血小板輸血にはウイルス感染、同種抗体の産生、移植細胞対宿主病（Graft Versus Host Disease：GVHD）等の問題点がある。このため、種々の症状あるいは治療によって引き起こされる造血機能の抑制状態を緩和し、血小板数の回復を促進させる薬剤の開発が期待されている。

【 0 0 0 3 】

そのような中、巨核球系細胞への分化に関与する主要な因子であり、c-Mplリガンドであるトロンボポエチン（以下TP0）がクローニングされ、巨核球系細胞の分化・増殖を刺激して血小板産生を促進することが報告された（Kaushansky K. et. al., Nature, 369, 568-571, 1994：非特許文献1）。TP0はすでに血小板増多剤として臨床試験が行われており、ヒトでの有用性と忍容性が確認されつつある。しかし、TP0の一種であるPEG-rHuMGDF（TP0のN末端から163番目のアミノ酸がポリエチレングリコールで修飾されたもの）の臨床試験において、中和抗体が確認された（Li J. et. al., Blood, 98, 3241-3248, 2001：非特許文献2、及びBasser R. L. et. al., Blood, 99, 2599-2602, 2002：非特許文献3）ため、TP0の免疫原性が懸念されている。また、TP0は蛋白質であるため、消化管内で分解されてしまい、経口投与薬剤としては実用的ではない。同様の理由で低分子ペプチドも経口投与薬剤としては実用的ではないと考えられる。このような状況下、血小板減少症治療を目的とした、免疫原性が少なく経口投与可能な非ペプチド性c-Mplリガンドの開発が進められている。

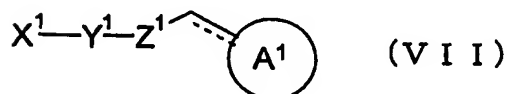
【0004】

上記のような化合物としては、ベンゾジアゼピン誘導体（特許文献1）、アシルヒドラゾン誘導体（特許文献2）、ジアゾナフタレン誘導体（特許文献3）、ピロロカルバゾール誘導体（特許文献4）、ピロロフェナンスリジン誘導体（特許文献5）、ピロロフタルイミド誘導体（特許文献6）が知られている。

【0005】

また、国際公開W0 01/07423号（特許文献7）には、下記一般式（V I I）で示される化合物が血小板増多作用を有することが記載されている。

【化 3】



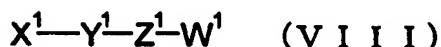
(式中の記号は、該公報参照)

該公報では、 X^1 として置換されていてもよいチアゾール、 Y^1 として-NHCO-を含む化合物についての記載がある。しかし、本発明においては、該公報におけるチアゾリル基のごとき A^1 基を有する置換基で本発明化合物中の R^3 が置換されることはない。しかも、該公報においては、チアゾール5位が窒素原子で置換された低級アルキルで置換されている化合物については、実施例その他による具体的開示は一切ない。

【0006】

また、国際公開W0 01/53267号(特許文献8)には、下記一般式(VIII)で示される化合物が血小板増多作用を有することが記載されている。

【化4】



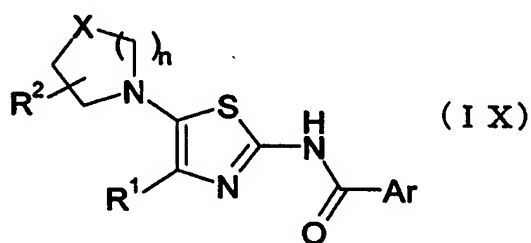
(式中の記号は、該公報参照)

該公報では、 X^1 として置換されていてもよいチアゾール、 Y^1 として-NHCO-を含む化合物についての記載がある。しかし、本発明においては、該公報における W^1 基を有する置換基で本発明化合物中の R^3 が置換されることはない。しかも、該公報においては、チアゾール5位が窒素原子で置換された低級アルキルで置換されている化合物については、実施例その他による具体的開示は一切ない。

【0007】

また、国際公開W0 02/62775/号(特許文献9)には、下記一般式(IX)で示される化合物が血小板増多作用を有することが記載されている。

【化5】



(式中の記号は、該公報参照)

該公報では、2-アシルアミノチアゾールの5位に窒素原子が直接置換した化合物についての記載がある。しかし、本発明におけるチアゾール5位が窒素原子で置換された低級アルキルで置換されている化合物については言及されていない。

【0008】

また、上記特許文献7~9の他に、2-アシルアミノチアゾール化合物は、特許3199451号(特許文献10)にコレシストキニン及びガストリン受容体拮抗剤として、あるいはChemical and Pharmaceutical Bulletin, 25, 9, 2292-2299, 1977(非特許文献4)に抗炎症特性を有する化合物として開示があるが、いずれも本発明にかかる血小板増多作用については全く触れられていない。

上記のような状況下、血小板減少症治療を目的とした、免疫原性が少なく経口投与可能な非ペプチド性c-Mplリガンドの開発が切望されている。

【0009】

【特許文献1】特開平11-152276号公報

【特許文献2】国際公開第99/11262号パンフレット

【特許文献3】国際公開第00/35446号パンフレット

【特許文献4】国際公開第98/09967号パンフレット

【特許文献5】特開平10-212289号公報

【特許文献6】特開2000-44562号公報

【特許文献7】国際公開第01/07423号パンフレット

【特許文献8】国際公開第01/53267号パンフレット

【特許文献9】国際公開第02/62775号パンフレット

【特許文献10】特許第3199451号公報

【非特許文献1】ネイチャー (Nature)、1994年、第369号、p.568-571

【非特許文献2】ブラッド (Blood)、2001年、第98巻、p.3241-3248

【非特許文献3】ブラッド (Blood)、2002年、第99巻、p.2599-2602

【非特許文献4】ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレチン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)、1977年、第25巻、第9号、p.2292-2299

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

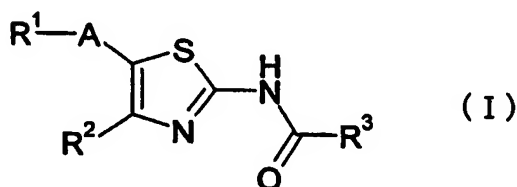
本発明者等は、血小板増多作用を有する化合物について鋭意研究し、新規な2-アシルアミノチアゾール誘導体が優れた血小板増多作用を有することを見だし、本発明を完成させた。

【課題を解決するための手段】

【0011】

即ち、本発明によれば、式 (I) で示される2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩が提供される。

【化6】

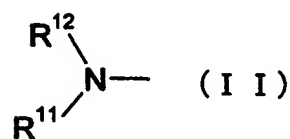


【式中の記号は以下の意味を示す。

A: 低級アルキレン。

R¹: 式 (I I) で示される基、又は置換されていてもよい環状アミノ。

【化7】



【式中の記号は以下の意味を示す。

R¹¹: H、置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよいシクロアルキル。なお、Aがメチレンを示す場合、R¹¹はR²で示されるチエニル若しくはフェニルへ架橋する、メチレンとして存在してもよい。また、Aがメチレンを示す場合、R¹¹はAで示されるメチレンへ閉環する、置換されていてもよい低級アルキレンとして存在していてもよい。

R¹²: それぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環。]

R²: それぞれ置換されていてもよいチエニル若しくはフェニル。

R³: それぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、アリール若しくは環状アミノ。]

【0012】

なお、式 (I) で示される化合物におけるAとして、好ましくはメチレン、エチレンであり、特にメチレンが好ましい。

また、式 (I) で示される化合物におけるR¹として、好ましくは式 (I I) で示される基、及び環状アミノであり、特に-O-低級アルキルで置換されていてもよい低級アルキル及びシクロアルキルからなる群より選択される基で置換されたメチルアミノ基、アゼパン

-1-イル、及びアゾカン-1-イルが好ましい。

また、式 (I) で示される化合物における R^2 として、好ましくはハロゲン、トリフルオロメチル及びメチルからなる群より選択される 1 つの置換基でそれぞれ置換されているチエニル若しくはフェニルであり、特に 4-クロロチオフェン-2-イルが好ましい。

【0013】

なお、式 (I) で示される化合物における R^3 として、好ましくはそれぞれ置換されていてもよいフェニル又はピリジルであり；

さらに好ましくは、それぞれ 6 位が置換された 5-クロロピリジン-3-イル、若しくは 5-フルオロピリジン-3-イル、あるいは 3 位及び 5 位がそれぞれ -F 又は -Cl で置換されていてもよく、4 位が置換されたフェニルであり；

特に好ましくは、6 位が、-O- R^2 、-NH- R^2 、置換されていてもよいピペリジン-1-イル及び置換されていてもよいピペラジン-1-イルからなる群より選択される基で置換された 5-クロロピリジン-3-イル、あるいは 3 位及び 5 位がそれぞれ -F 又は -Cl で置換されていてもよく、4 位が -O- R^2 、-NH- R^2 、置換されていてもよいピペリジン-1-イル及び置換されていてもよいピペラジン-1-イルからなる群より選択される基で置換されたフェニルである。

ここで、「 R^2 」とは、-OH、-O-低級アルキル（この低級アルキルは -OH、-O-低級アルキル及びアミノからなる群より選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよい）、-O-C(=O)-低級アルキル、-CO₂H、-CO₂-低級アルキル、1 つ又は 2 つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル及び 1 つ又は 2 つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノからなる群より選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキルを示す（以下同様）。

【0014】

なお、 R^{11} における「A がメチレンを示す場合、 R^{11} は R^2 で示されるチエニル若しくはフェニルへ架橋するメチレンとして存在してもよい」とは、具体的には、例えば表 30 に挙げるような化合物の部分構造を示すことを意味する。

また、 R^{11} における「A がメチレンを示す場合、 R^{11} は A で示されるメチレンへ閉環する置換されていてもよい低級アルキレンとして存在していてもよい」とは、具体的には、例えば表 33 に挙げるような化合物の部分構造を示すことを意味する。

【0015】

また、式 (I) で示される化合物のうち、好ましくは A がメチレンであり、 R^1 が式 (I) で示される基であり、 R^{11} が H 若しくはメチルであり、 R^{12} が -O-低級アルキルで置換されていてもよい低級アルキル若しくはシクロアルキルであり、 R^2 が 4-クロロチオフェン-2-イルである化合物である。

さらに、本発明によれば、式 (I) で示される化合物を有効成分とする医薬、特に血小板増多剤である医薬、血小板減少症治療剤である医薬が提供される。

【0016】

本発明化合物は、2 位がアシルアミノ基で置換され、5 位が窒素原子で置換された低級アルキルで置換されている 2-アシルアミノチアゾール誘導体である点に化学構造上の特徴を有する。また、本発明化合物は、ヒト c-mpl-Ba/F3 細胞増殖活性、ヒト CD34⁺ 細胞の巨核球への分化促進活性、及びマウス経口投与試験における良好な経口活性を示し、その結果、血小板増多作用を有する点に薬理学上の特徴を有する。

【発明の効果】

【0017】

本発明化合物は優れた血小板増多作用を有する。従って、本発明化合物は再生不良性貧血、骨髓異形成症候群における血小板減少症、悪性腫瘍の化学療法、放射線療法による血小板減少症、特発性血小板減少性紫斑病、肝疾患における血小板減少症、HIV による血小板減少症等、種々の血小板減少症の治療及び／又は予防に有用であり、また、化学療法や放射線療法により血小板減少が生じる可能性がある場合、それらの療法を施す前にあらかじめ投与しておくこともできる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

本発明化合物をさらに説明すると、以下の通りである。

本明細書中、「低級」なる語は、特に断らない限り炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル」とは、 C_{1-6} のアルキルを示し、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが挙げられ、好ましくは C_{1-3} アルキルのメチル、エチル、プロピル、イソプロピルである。

「低級アルキレン」とは、 C_{1-6} アルキルの2価基であり、好ましくは C_{1-4} アルキレンのメチレン、エチレン、トリメチレン、メチルエチレン、テトラメチレン、ジメチルメチレン、ジメチルエチレンであり、さらに好ましくはメチレン、エチレンであり、メチレンが特に好ましい。

【0019】

「シクロアルキル」とは、 C_{3-8} の炭素環を意味し、これらは部分的に不飽和結合を有していてもよい。従って、具体的には例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、シクロブテニル、シクロヘキセニル、シクロオクタジエニルが挙げられる。

「アリール」とは、 C_{6-14} の単環乃至3環の芳香環を意味し、好ましくはフェニル、ナフチルであり、さらに好ましくはフェニルである。

【0020】

「環状アミノ」とは、少なくとも1つの窒素原子を有し、さらに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を1個以上有していてもよい環員数3～8の非芳香族環状アミンの1価基を意味し、少なくとも1つ有する窒素原子が結合手を有する基を示す。具体的には例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、アゾナン、アゼカン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン、チオモルホリンの1価基を挙げることができる。

「非芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を1個以上有する非芳香族ヘテロ環の1価基を意味し、具体的には例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフラン、テトラヒドロチオピラン、オキセタン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン、チオモルホリンの1価基を挙げることができる。

「芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を1個以上有する5～6員環芳香族ヘテロ環又はそれらの部分的に水素化された環の1価基を意味し、具体的には例えばピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、チオフエン、フランの1価基を挙げることができる。

「ハロゲン」としては、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードが挙げられ、好ましくはフルオロ、クロロである。

【0021】

本明細書において「置換されていてもよい」及び「置換された」の語の許容される置換基としては、それぞれの基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれでもよい。また、これらの置換基は各々の基に1つ以上存在していてもよい。

【0022】

R^1 の「置換されていてもよい環状アミノ」、 R^{11} の「置換されていてもよいシクロアルキル」、 R^{12} の「それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環」、 R^2 の「それぞれ置換されていてもよいチエニル若しくはフェニル」において許容される置換基としては、以下の(a)乃至(h)に示される基が挙げられる。

(a) ハロゲン；

(b) $-OH$ 、 $-O-R^2$ 、 $-O$ -アリール、 $-OCO-R^2$ 、オキソ ($=O$) ；

(c) $-SH$ 、 $-S-R^2$ 、 $-S$ -アリール、 $-SO-R^2$ 、 $-SO$ -アリール、 $-SO_2-R^2$ 、 $-SO_2$ -アリール、1

つ又は2つの R^2 で置換されていてもよいスルファモイル;

(d) 1つ又は2つの R^2 で置換されていてもよいアミノ、 $-NHCO-R^2$ 、 $-NHCO$ -アリール、 $-NHCO_2-R^2$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHSO_2-R^2$ 、 $-NHSO_2$ -アリール、 $-NHSO_2NH_2$ 、ニトロ;

(e) $-CHO$ 、 $-CO-R^2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-R^2$ 、1つ又は2つの R^2 で置換されていてもよいカルバモイル、シアノ;

(f) $-OH$ 、 $-O$ -低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、ハロゲン及び R^2 からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくはシクロアルキル;

(g) $-OH$ 、 $-O$ -低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、ハロゲン及び R^2 からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環;

(h) 上記(a)乃至(g)に示される置換基より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル。

【0023】

また、 R^{11} の「置換されていてもよい低級アルキル」「置換されていてもよい低級アルキレン」、 R^{12} の「置換されていてもよい低級アルキル」、 R^{12} の「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としては、上記(a)乃至(g)に示される基が挙げられる。

また、 R^3 の「それぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、アリール若しくは環状アミノ」において許容される置換基としては、ハロゲン、 $-O-R^2$ 、1つ又は2つの R^2 で置換されていてもよいアミノ、式(III)で示される基を挙げることができる。ここで、この置換基が2つの R^2 で置換されたアミノである場合、その2つの R^2 は同一のものであっても、異なったものであってもよい。

【化8】



[式中の記号は、以下の意味を示す。]

X: $-OH$ 、 $-O$ -低級アルキル及びオキソからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい環状アミンジイル。

Y: 単結合、 $-O$ -低級アルキレン-、又は $-N$ (低級アルキル)-低級アルキレン-。

Z: 置換基群W、 $-$ 環状アミンジイル-置換基群W、又は $-CO$ -環状アミンジイル-置換基群W。
置換基群W: R^2 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-R^2$ 、及び1つ若しくは2つの R^2 で置換されていてもよいカルバモイルからなる群。なお、カルバモイルが2つの R^2 で置換されている場合、その2つの R^2 は同一のものであっても、異なったものであってもよい。]

【0024】

「環状アミンジイル」とは、少なくとも1つの窒素原子を有し、さらに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を1個以上有していてもよい環員数3~8の非芳香族環状アミンの2価基を意味し、少なくとも1つ有する窒素原子が結合手を有する基を示す。具体的には例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、アゾナン、アゼカン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン、チオモルホリンの2価基を挙げることができる。

【0025】

式(I)で示される本発明化合物には、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものをすべて包含する。また、本発明化合物は互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含まれる。また、ラベル体、即ち、本発明化合物の1つ以上の原子を放射性同位元素若しくは非放射性同位元素で置換した化合物も本発明に包含される。

【0026】

また、本発明の化合物は、塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容されう

る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸などの有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属を含む無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は本発明化合物及びその製薬学上許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含する。なお、本発明化合物には、生体内において代謝されて式(I)を有する化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161(1985)に記載されている基や、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163-198ページに記載されている基が挙げられる。

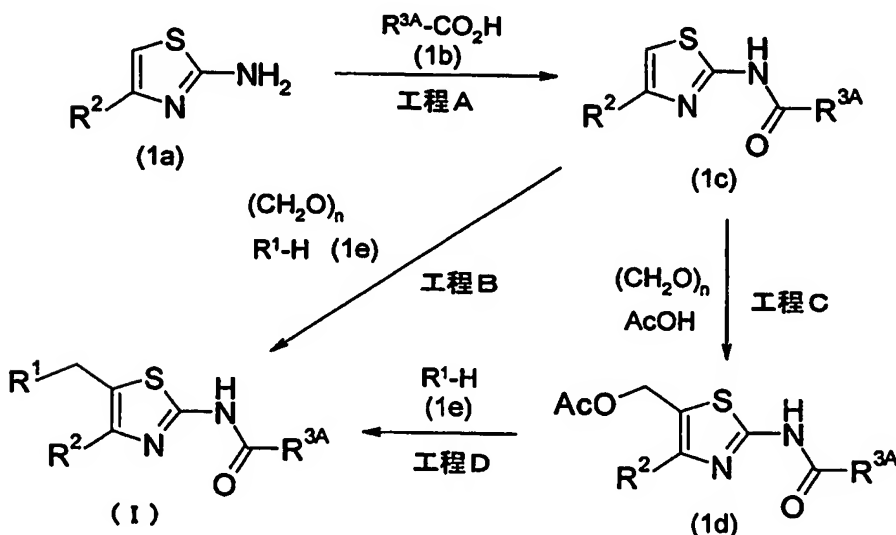
【0027】

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製法を例示する。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基、アミノ基などを挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

【0028】

(第1製法)

【化9】



(式中、R¹は上述の式(I)で示される基のうちR¹がH、置換されていてもよい低級アルキル、又は置換されていてもよいシクロアルキル、あるいは置換されていてもよい環状アミノを示し；R²は前述の基を示し；R³ᴬは前述のR³で示される基、若しくは当業者が通常採用しうる方法によりR³に変換されうる基を示す。以下同様。)

本製造法は、式(I)で示される本発明化合物のうち、Aがメチレンであり、R¹とR²が架橋されておらず、R¹とAが閉環していない化合物を製造する方法である。

【0029】

(工程A)

本工程は、化合物 (1b) 又はその反応性誘導体と、化合物 (1a) 又はその塩とを、常法によりアミド化し、必要により保護基を除去することにより、化合物 (1c) を製造する工程である。

本工程のアミド化は当業者が通常用いるアミド化を採用することができるが、特に、オキシ塩化リンをピリジン溶媒中で作用させる方法、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 存在下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC・HCl) や、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニド等の縮合剤を作用させる方法が好適に用いられる。

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤等によっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；エーテル、テトラヒドロフラン (THF) などのエーテル類；酢酸エチル (EtOAc) などのエステル類；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) やジメチルスルホキシド (DMSO) 等の反応に不活性な有機溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下あるいは室温乃至加熱下に行われる。

(工程 B)

本工程は、化合物 (1e) を用いたマンニッヒ (Mannich) 反応を用いて、化合物 (1c) のチアゾール 5 位にアミノメチル基を導入し、本発明化合物 (I) を製造する工程である。Albertson, N. F.; J Am Chem Soc 1948, 70, 669. や、Bhargava, P. N.; Sharma, S. C.; Bull Chem Soc Jpn 1965, 38, 909. に記載された方法、あるいはそれに準じた方法を採用することができる。

【0030】

(工程 C、工程 D)

本工程は、化合物 (1c) のチアゾール 5 位にアセトキシメチル基を導入して化合物 (1d) とした後、塩基性条件下、化合物 (1e) による求核置換反応を経て本発明化合物 (I) を製造する工程である。

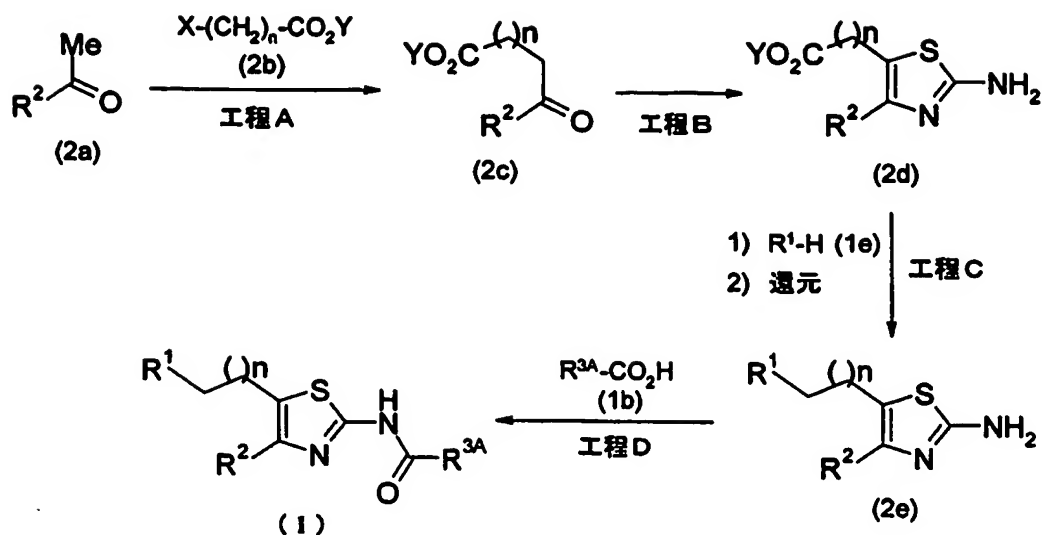
工程 C のアセトキシメチル化は、化合物 (1c) に対し、酢酸溶媒下、ホルムアルデヒド水溶液若しくはパラホルムアルデヒドを作用させ、室温乃至加熱下、若しくは室温乃至還流下に行うことができる。なお、酢酸溶媒に代えて、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類等の反応に不活性な溶媒下、酢酸を加えて反応させることもできるが、その場合には反応性が低下する傾向がある。また、さらに無水酢酸を加えて反応を行うこともできる。

工程 D の求核置換反応は、化合物 (1d) に対し、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アセトニトリル、DMF、DMSO 等の反応に不活性な有機溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、及び／又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基存在下、化合物 (1e) を作用させることにより行うことができる。なお、反応を加速させるために、ジメチルアミノピリジン等の触媒を加えてもよい。また、有機塩基及び／又は無機塩基に代えて、化合物 (1e) を過剰に用いてもよい。反応は用いる塩基によって異なるが、冷却乃至室温下、室温下乃至加熱下、室温下乃至還流下に行うことができる。

【0031】

(第 2 製法)

【化10】



(式中、Xはハロゲン等の脱離基；Yは低級アルキル；nは1～6の整数を示す。以下同様。)

本製造法は、式(I)で示される本発明化合物のうち、Aがメチレン以外の低級アルキレンであり、 R^1 と R^2 が架橋されておらず、 R^1 とAが閉環していない化合物を製造する方法である。

【0032】

(工程A)

本工程は、化合物(2a)と化合物(2b)を縮合させ、化合物(2c)を製造する工程である。HAND, E. S.; JOHNSON, S. C.; BAKER, D. C.; J Org Chem 1997, 62 (5), 1348-1355.に記載された方法、あるいはそれに準じた方法を採用することができる。

(工程B)

本工程は、化合物(2c)のケトンの α 位をハロゲン化した後、チオ尿素を作用させてチアゾール環を構築する工程である。Org. Syn. Coll. Vol. II, 1943, 31-32.、丸善株式会社1992年刊「第4版実験化学講座19」431-435ページに記載された方法、あるいはそれに準じた方法を採用することができる。

(工程C)

本工程は、化合物(2d)に対し、又は必要に応じて加水分解を施したカルボン酸体に対し、第1製法工程Aに準じたアミド化を行った後、還元反応によりアミド結合をアミノメチレン結合に変換する工程である。丸善株式会社1992年刊「第4版実験化学講座26」227-228ページに記載された方法、あるいはそれに準じた方法を採用することができる。

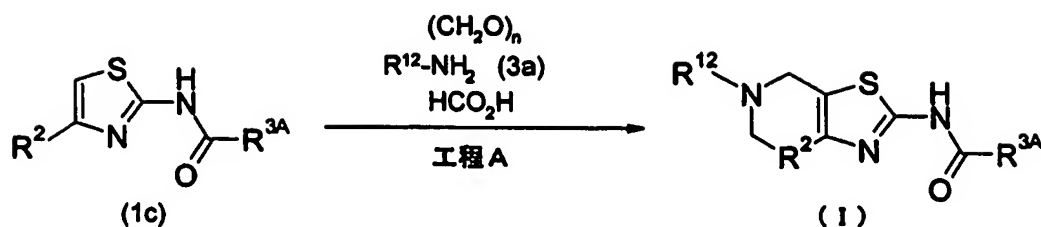
(工程D)

本工程は、化合物(1b)と、化合物(2e)とをアミド化し、本発明化合物(I)を製造する工程である。第1製法工程Aに準じて行うことができる。

【0033】

(第3製法)

【化11】



(式中、 R^{12} は前述の基を示す。以下同様。)

本製造法は、式 (I) で示される本発明化合物のうち、 R^1 と R^2 が R^{11} により架橋されている化合物を製造する方法である。 R^{11} が R^2 へ架橋するメチレンとして存在するのは、上記定義により、 A がメチレンであり、 R^1 が式 (II) で示される基である場合である。

【0034】

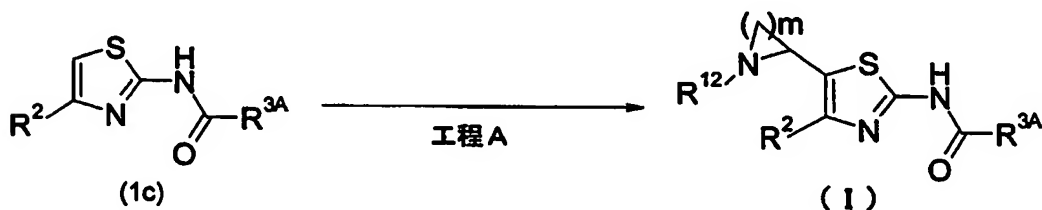
(工程 A)

本工程は、化合物 (1c) を用いたマンニッヒ反応を用いて、化合物 (1c) のチアゾール 5 位にアミノメチル基を導入し、続く 2 段階目のマンニッヒ反応により形成したイミニウムに対し R^2 で示されるフェニル若しくはチエニルが求核攻撃し、本発明化合物である 3 環性化合物を与える工程である。第 1 製法工程 B に準じて行うことができる。

【0035】

(第 4 製法)

【化12】



(式中、 m は 1~6 の整数を示す。以下同様。)

本製造法は、式 (I) で示される本発明化合物のうち、 R^1 と A が R^{11} により閉環されている化合物を製造する方法である。 R^{11} が A へ閉環する置換されていてもよい低級アルキレンとして存在するのは、上記定義により、 A がメチレンであり、 R^1 が式 (II) で示される基である場合である。

【0036】

(工程 A)

本工程は、Van Tamelin, E. E.; Knapp, G. C.; J. Am. Chem. Soc., 77, 1860, 1955. の方法に準じて行うことができる。

【0037】

なお、第 1 製法乃至第 4 製法において R^{3A} で示される基は、上記工程の適当な時期に R^3 に変換して次の工程に進めることができる。その変換方法としては、例えば第 1 製法においては、工程 A で R^{3A} として 5,6-ジクロロピリジン-3-イル、若しくは、3,4,5-ジフルオロフェニルを導入しておき、適切な時期、例えば工程 B の前、工程 C の前、若しくは工程 D の前に、求核置換反応によりイプソ置換を行い、本発明化合物の部分構造 R^3 に変換する方法を挙げることができる。

さらに、式 (I) で示されるいくつかの化合物は、以上のように得られた本発明化合物から公知のアルキル化、アシル化、置換反応、酸化、還元、加水分解等、当業者が通常採用しうる工程を任意に組み合わせることにより製造することもできる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再

結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

【0038】

各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して常法により単離できる。例えばラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法などの一般的なラセミ体分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオ混合物は、例えば分別結晶化又は各種クロマトグラフィーなどにより分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

【0039】

本発明化合物の薬理作用は以下の試験により確認された。

(i) ヒトc-mpl-Ba/F3細胞増殖試験

96ウェルマイクロプレートに、 2×10^5 cells/mlのヒトc-mpl-Ba/F3細胞を、各濃度の被験化合物を添加した10%牛胎児血清含有RPMI1640培地 ($100 \mu\text{l}$ /ウェル) にて37℃で培養した。培養開始24時間後にWST-1/1-methoxy PMS (細胞計測キット, 同仁) の $10 \mu\text{l}$ /ウェルを添加した。添加直後及び2時間後にA450/A650の吸光度をマイクロプレートリーダー (Model 3350: Bio-Rad) にて測定し、2時間での吸光度の増加を各被験化合物の増殖活性とした。

上記試験において、rhTP0の最大細胞増殖活性値を100%としたとき、実施例56、実施例75、実施例85、実施例97、及び実施例133の化合物を含む、いくつかの本発明化合物は80%以上の最大細胞増殖活性値を示した。

上記の結果より、本発明化合物がヒトc-Mplを介したBa/F3細胞増殖作用を有することが確認された。

【0040】

(ii) 巨核球コロニー形成促進作用測定試験

ヒトCD34⁺細胞をMegaCultTM-C (StemCell Technologies社) を用いて2 well chamberスライドにて被験物質存在下で10-14日間、37℃で培養した。添付の説明書に従って、脱水、固定した後、抗glycoprotein IIb/IIIa抗体にて染色した。染色された巨核球細胞の3個以上の集団を1コロニーとし、1 wellあたりのコロニー数を顕鏡にて測定した。各被験化合物のEC₃₀値を用量曲線より算出した。

その結果、本発明化合物は優れた巨核球コロニー形成促進作用を有することが確認された。

【0041】

(iii) マウス経口投与試験

雄性ICRマウスに、0.5%メチルセルロース水溶液にて溶解若しくは懸濁させた被験化合物を、3 mg/kgを経口投与した。投与2時間後に、腹部下大静脈より1/10容3.8%クエン酸ナトリウムを抗凝固剤として採血した。12,000 rpmで3分間遠心分離して得られた血漿を56℃で30分間加温したものを(i)記載のヒトc-mpl-Ba/F3細胞増殖試験の系に最終濃度0.1%血漿になるように添加し、細胞増殖活性を測定した。各被験化合物の最大の細胞増殖活性を100%としたときの各血漿の細胞増殖活性(%)を求めた。その結果を表1に示す。

【0042】

【表1】

被験化合物を経口投与した後の血漿の
ヒト c-mpl-Ba/F3 細胞増殖活性

被験化合物	細胞増殖活性
実施例56	39%
実施例75	37%
実施例85	24%
実施例97	27%
実施例133	44%

上記の結果より、本発明化合物がマウスにて経口活性を有することが確認された。

また、ヒト造血幹細胞を移植後、ヒト血小板産生が認められたマウスに対し、本発明化合物を投与することにより、血小板増多活性が認められることが確認された。

本発明の医薬は、式(I)で示される本発明化合物の1種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、静注、筋注等の注射剤、又は坐剤、経鼻、経粘膜、経皮などによる非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種以上の活性物質が、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、繊維素グリコール酸カルシウム等の崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤等を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被覆してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノール(EtOH)を含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、EtOH等のアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤、溶解補助剤等の補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重あたり約0.0001~50 mg/kg、好ましくは約0.001~10 mg/kgが適当で、さらに好ましくは0.01~1 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は体重あたり約0.0001~1 mg/kg、好ましくは約0.0001~0.1 mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

【実施例】

【0043】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を参考例として説明する。

【0044】

参考例 1

3,4,5-トリフルオロ安息香酸のDMF溶液に炭酸カリウム、臭化アリルを加え、1晩攪拌し、粗製のアリルエステルを得た。粗製のアリルエステル、イソニペコチン酸エチルのDMF溶液に炭酸カリウムを加え、室温で1晩攪拌し、ピペリジン置換体を得た。ピペリジン置換体のTHF溶液にモルホリン、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(触媒量)を加え、60度で2時間、室温で4日間攪拌した。溶媒を留去したのちエーテル、EtOAcを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で10回洗浄し、集めた水層に濃塩酸を加え、生じた沈殿を濾取し、4-[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]-3,5-ジフルオロ安息香酸を得た。

【0045】

参考例 2

3-クロロ-5-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステルのDMF溶液に炭酸カリウム、3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピルプロミドを加え50℃で攪拌し、4-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ]-3-クロロ-5-フルオロ安息香酸 エチルエステルを得た。

参考例2の方法と同様にして表2に示す参考例3～4を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0046】

参考例 5

3,4-ジフルオロ安息香酸 メチルエステルのTHF溶液に無水ピペラジンを加え、60℃で18時間攪拌し、3-フルオロ-4-ピペラジン-1-イル安息香酸 メチルエステルを得た。

【0047】

参考例 6

参考例5の化合物の1,2-ジクロロエタン溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート、4-ジメチルアミノピリジンを加え、室温で10分間攪拌し、4-[2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。

【0048】

参考例 7

参考例6の化合物のDMF溶液にN-クロロスクシンイミドを加え、室温で3時間攪拌し、4-[2-クロロ-6-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。

【0049】

参考例 8

参考例2の化合物のメタノール(MeOH)-THF混合溶液に1M NaOH水溶液(aq)を加え、室温にて16時間攪拌し、4-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ]-3-クロロ-5-フルオロ安息香酸を得た。

参考例8の方法と同様にして表2に示す参考例9～11を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0050】

参考例 12

参考例11の化合物のMeOH溶液に塩化チオニルを加え、室温にて22時間攪拌し、4-[3-(メトキシカルボニル)プロポキシ]-3-フルオロ安息香酸を得た。

【0051】

表中の記号は以下の意味を示す(以下同様)。

Rf: 参考例番号、

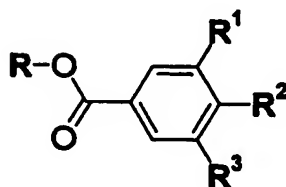
Data: 物理学的データ (MS: FAB-MS(M+H)⁺; MN: FAB-MS(M-H)⁻; MM: FAB-MS(M)⁺; NMR: (

$\text{CH}_3)_4\text{Si}$ を内部標準とし、特に記載がない場合はDMSO- d_6 を測定溶媒とする $^1\text{H-NMR}$ におけるピークの δ (ppm) 、

R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, Y: 一般式中の置換基 (Me: メチル、Et: エチル、nBu: ノルマルブチル、tBu: ターシャリーブチル、Ph: フェニル、Py: ピリジル、Boc: tert-ブチルオキシカルボニル、The: チエニル、azet: アゼチジン-1-イル、pyrr: ピロリジン-1-イル、pipe: ピペリジン-1-イル、pipa: ピペラジン-1-イル、mor: モルホリン-4-イル、TBS: ターシャリーブチルジメチルシリル、di: ジ。置換基の前の数字は置換位置を示し、従って、例えば3,5-diF-4-(4-EtO₂C-pipe)Phは3,5-ジフルオロ-4-(4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)フェニルを、4-Me-2-Theは4-メチルチオフェン-2-イルを示す)、

【0052】

【表2】



Rf	$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}$				Data
1	$\text{R}^1 = \text{F}$,	$\text{R}^2 = 4\text{-EtO}_2\text{C-pipe}$,	$\text{R}^3 = \text{F}$,	$\text{R} = \text{H}$	MS;314.
2	$\text{R}^1 = \text{Cl}$,	$\text{R}^2 = \text{TBSO}(\text{CH}_2)_3\text{O-}$,	$\text{R}^3 = \text{F}$,	$\text{R} = \text{Et}$	MS;391.
3	$\text{R}^1 = \text{OMe}$,	$\text{R}^2 = \text{TBSO}(\text{CH}_2)_2\text{O-}$,	$\text{R}^3 = \text{H}$,	$\text{R} = \text{Et}$	MS;355.
4	$\text{R}^1 = \text{F}$,	$\text{R}^2 = \text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{O-}$,	$\text{R}^3 = \text{H}$,	$\text{R} = \text{Me}$	MS;285.
5	$\text{R}^1 = \text{F}$,	$\text{R}^2 = \text{pipa}$,	$\text{R}^3 = \text{H}$,	$\text{R} = \text{Me}$	MS;239.
6	$\text{R}^1 = \text{F}$,	$\text{R}^2 = 4\text{-Boc-pipa}$,	$\text{R}^3 = \text{H}$,	$\text{R} = \text{Me}$	MS;339.
7	$\text{R}^1 = \text{Cl}$,	$\text{R}^2 = 4\text{-Boc-pipa}$,	$\text{R}^3 = \text{F}$,	$\text{R} = \text{Me}$	MS;373.
8	$\text{R}^1 = \text{Cl}$,	$\text{R}^2 = \text{TBSO}(\text{CH}_2)_3\text{O-}$,	$\text{R}^3 = \text{F}$,	$\text{R} = \text{H}$	MS;363.
9	$\text{R}^1 = \text{Cl}$,	$\text{R}^2 = 4\text{-Boc-pipa}$,	$\text{R}^3 = \text{F}$,	$\text{R} = \text{H}$	MS;359.
10	$\text{R}^1 = \text{OMe}$,	$\text{R}^2 = \text{TBSO}(\text{CH}_2)_2\text{O-}$,	$\text{R}^3 = \text{H}$,	$\text{R} = \text{H}$	MS;327.
11	$\text{R}^1 = \text{F}$,	$\text{R}^2 = \text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{O-}$,	$\text{R}^3 = \text{H}$,	$\text{R} = \text{H}$	MN;241.
12	$\text{R}^1 = \text{F}$,	$\text{R}^2 = \text{MeO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{O-}$,	$\text{R}^3 = \text{H}$,	$\text{R} = \text{H}$	MS;257.

【0053】

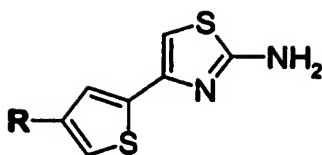
参考例 13

4-クロロ-2-アセチルチオフェンのエーテル溶液に氷冷下にて臭素を加え、室温にて2時間攪拌しブロム体を得た。ブロム体のEtOH溶液に室温でチオ尿素を加え、80℃にて一晩攪拌し、2-アミノ-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾールを得た。

参考例 13の方法と同様にして表3に示す参考例 14を、対応する原料を使用して製造した。

【0054】

【表 3】



Rf	R	Data
13	Cl	MS;217.
14	Me	MS;197.

【0055】

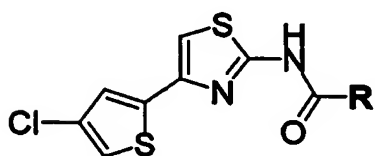
参考例 15

参考例 13 の化合物、5,6-ジクロロニコチン酸のピリジン懸濁液に-30℃でオキシ塩化リンを加え、徐々に昇温し室温で1晩攪拌し、5,6-ジクロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]ニコチンアミドを得た。

参考例 15 の方法と同様にして表 4 に示す参考例 16～22 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0056】

【表 4】



Rf	R	Data
15	5,6-diCl-3-Py	MS;390.
16	2-MeO-4-Py	MS;352.
17	3,5-diF-4-(4-EtO ₂ C-pipe)Ph	MS;512.
18	3-Cl-5-F-4-TBSO(CH ₂) ₃ O-Ph	MS;561.
19	3-Cl-5-F-4-(4-Boc-pipa)Ph	MS;557.
20	3-Cl-4-MeOCH ₂ O-Ph	MS;415.
21	3-MeO-4-TBSO(CH ₂) ₂ O-Ph	MS;624.
22	3-F-4-MeO ₂ C(CH ₂) ₃ O-Ph	MS;455.

【0057】

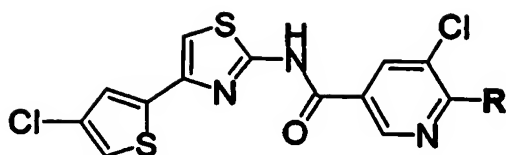
参考例 23

参考例 15 の化合物にピリジン、トリエチルアミン、イソニペコチン酸エチルを加え、70℃で16時間攪拌し、1-(3-クロロ-5-[[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル]-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステルを得た。

参考例 23 の方法と同様にして表 5 に示す参考例 24～31 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0058】

【表 5】



Rf	R	Data
23	4-EtO ₂ C-pipe	MS;511.
24	3-EtO ₂ C-pipe	MS;511.
25	3-MeO ₂ C-pyrr	MS;483.
26	(R)-3-MeO ₂ CCH ₂ O-pyrr	MS;513.
27	4-EtO ₂ CCH ₂ -pipe	MS;525.
28	2-EtO ₂ C-mor	MS;513.
29	(S)-3-MeO ₂ C-pyrr	MS;483.
30	3-EtO ₂ C-azet	MS;483.
31	4-tBuO ₂ CCH ₂ O-pipe	MS;569.

【0059】

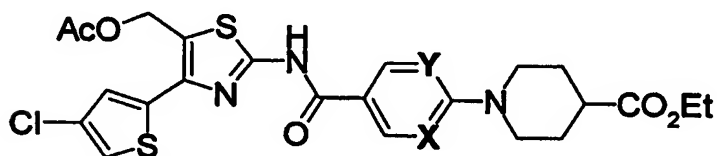
参考例 3 2

参考例 2 3 の化合物に酢酸、ホルムアルデヒド水溶液 (36%) を加え 100 °C で 1 晩攪拌し、1-(5-アセトキシメチル-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)-3-クロロ-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステルを得た。

参考例 3 2 の方法と同様にして表 6 に示す参考例 3 3 を対応する原料を使用して製造した。

【0060】

【表 6】



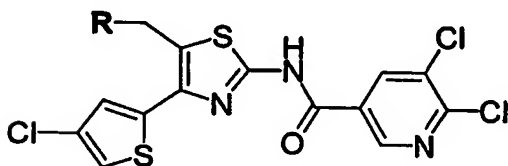
Rf	X, Y	Data
32	X=N, Y=C-Cl	MS;583.
33	X=CF, Y=C-F	MS;584.

【0061】

後述の実施例 1 の方法と同様にして表 7 に示す参考例 3 4 ~ 3 5 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0062】

【表 7】



Rf	R	Data
34	pipe	MS;487.
35	nBuN(Me)	MS;489.

【0063】

参考例 36

参考例 19 の化合物のクロロホルム-EtOH 混合溶液に、氷冷下 4M HCl-EtOAc 溶液を加え、室温で 17 時間攪拌し、3-クロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]-5-フルオロ-4-ピペラジン-1-イルベンズアミド 塩酸塩を得た。

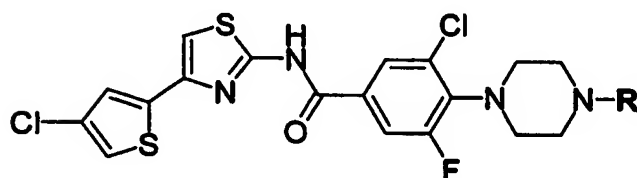
【0064】

参考例 37

参考例 36 の化合物の DMF 溶液に炭酸カリウム、プロモ酢酸エチルを加え室温にて 23 時間攪拌し、[4-(2-クロロ-4-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル]-6-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]酢酸 エチルエステルを得た。

【0065】

【表 8】



Rf	R	Data
36	H	MS;457.
37	EtO ₂ CCH ₂	MS;543.

【0066】

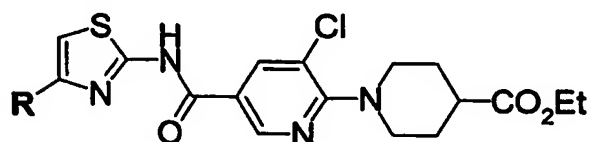
参考例 38

2-アミノ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール、5,6-ジクロロニコチン酸のピリジン懸濁液に -30 °C でオキシ塩化リンを加え、徐々に昇温し室温で 1 晩攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち、ピリジン及び EtOH を加え 50 °C で 30 分間攪拌した。室温でトリエチルアミン、イソニコチン酸エチルを加え、80 °C で 15 時間攪拌し、1-[3-クロロ-5-(4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル]ピペラジン-4-カルボン酸 エチルエステルを得た。

参考例 38 の方法と同様にして表 9 に示す参考例 39 ~ 40 を対応する原料を使用して製造した。

【0067】

【表 9】



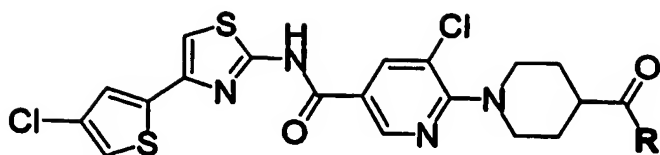
Rf	R	Data
38	3-F ₃ C-Ph	MS;539.
39	4-F-Ph	MS;489.
40	4-Me-2-The	MS;491.

【0068】

参考例 8 の方法と同様にして表 10 に示す参考例 41 を、後述の実施例 8 の方法と同様にして表 10 に示す参考例 42 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0069】

【表 10】



Rf	R	Data
41	HO	MS;483.
42	MeO ₂ CCH ₂ NH	MS;554.

【0070】

参考例 43

参考例 13 の化合物の THF 溶液に、クロロギ酸フェニル、ピリジンを加え、室温にて 1.5 時間攪拌し、N-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバミド酸 フェニルエステルを得た。

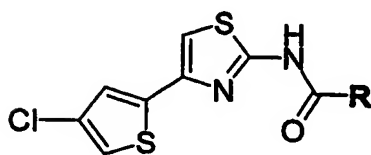
【0071】

参考例 44

参考例 43 の化合物の DMF 溶液に、N-(ピペリジン-4-イル)イソニペコチン酸 エチルエステル 塩酸塩と N-(ピペリジン-4-イル)イソニペコチン酸 イソプロピルエステル 塩酸塩の混合物、トリエチルアミンを加え、80℃にて 12 時間加熱攪拌し、エステル混合物を得た。エステル混合物を MeOH に溶解し、トリエチルアミン、ナトリウムエトキシドを加え、室温から 50℃にて 18 時間攪拌し、1'-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル-1,4'-ビピペリジン-4-カルボン酸 メチルエステルを得た。

【0072】

【表 11】



Rf	R	Data
43	PhO	MS;337.
44	4-(4-MeO ₂ C-pipe)pipe	MS;469.

【0073】

参考例 45

4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-4-オキソブタン酸 エステル (メチルエステル: エチルエステル 3:2 混合物) を出発原料とし参考例 13 の方法と同様にして、表 12 に示す参考例 45 を製造した。

【0074】

参考例 46

参考例 8 の方法と同様にして、表 12 に示す参考例 46 を、対応する原料を使用して製造した。

【0075】

参考例 47

参考例 46 の化合物の DMF 溶液に、ブチルメチルアミン、WSC・HCl、HOBt、トリエチルアミンを加え、室温にて 18 時間攪拌し、N-ブチル-N-メチル-[2-アミノ-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-5-イル]アセトアミドを得た。

【0076】

参考例 48

水素化リチウムアルミニウムのTHF懸濁液に、参考例 47 の化合物のTHF溶液を加え、加熱還流下3時間撹拌し、2-アミノ-5-[2-[ブチル(メチル)アミノ]エチル]-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾールを得た。

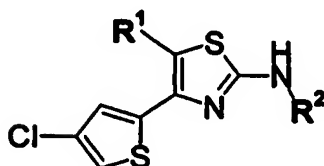
【0077】

参考例 49

参考例 15 の方法と同様にして、表 12 に示す参考例 49 を、対応する原料を使用して製造した。

【0078】

【表 12】



Rf	R ¹ , R ²	Data
45	R ¹ =RO ₂ CCH ₂ (R; Me:Et=3:2), R ² =H	GC-MS;288,302.
46	R ¹ =HO ₂ CCH ₂ , R ² =H	MS;275.
47	R ¹ =nBuN(Me)COCH ₂ , R ² =H	MS;344.
48	R ¹ =nBuN(Me)(CH ₂) ₂ , R ² =H	MS;330.
49	R ¹ =nBuN(Me)(CH ₂) ₂ , R ² =5,6-diCl-3-Py-CO-	MN;501,503.

【0079】

実施例 1

1-(3-クロロ-5-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル)-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル 150 mg に酢酸 3 ml、ホルムアルデヒド水溶液 (36%) 24 μ l、N-ブチル-N-メチルアミン 47 μ l を加え 90 $^{\circ}$ C で 18 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去したのち飽和 NaHCO₃ aq を加え、クロロホルムで抽出し、MgSO₄ で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン:EtOAc (7:1~5:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-(5-[5-[ブチル(メチル)アミノ]メチル]-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル)-3-クロロ-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル 147 mg を得た。

【0080】

実施例 2

1-(5-[5-[(アセトキシ)メチル]-4-(4-クロロチオフエン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル)-3-クロロ-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル 107 mg の EtOH 6 ml 懸濁液に N-(2-メトキシエチル)メチルアミン 39 μ l、トリエチルアミン 51 μ l、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 23 mg を加え、50 $^{\circ}$ C で 2 時間撹拌した。溶媒を留去したのち飽和 NaHCO₃ aq を加え、EtOAc で抽出し、水、飽和食塩水 (brine) で洗浄した。MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン:EtOAc (10:1~3.5:1) を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-[3-クロロ-5-[4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]メチル]チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル 90 mg を得た。

【0081】

実施例 3

1-[3-クロロ-5-([4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-[(シクロブチルアミノ)メチル]チアゾール-2-イル]カルバモイル)-2-ピリジル]ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル 9 mg の 1,2-ジクロロエタン 2 ml にホルムアルデヒド水溶液 (36%) 110 μ l、酢酸 76 μ l を加え、室温で 1 時間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 45 mg を加え室温で 1 時間撹拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和 NaHCO₃ aq、水、brine にて有機

層を洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン： EtOAc =4:1~2:1）にて精製し58 mgの1-[3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-[[シクロブチル(メチル)アミノ]メチル]チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステルを得た。

【0082】

実施例 4

5,6-ジクロロ-N-[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド413 mgのTHF 5 ml溶液にISONICOチン酸エチル1.3 mlを加え、5日間攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち飽和 NaHCO_3 aqを加え、生じた沈殿を濾取した。このものをクロロホルムに溶解し飽和 NaHCO_3 aqを加え、クロロホルムで抽出し、 MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン： EtOAc (4:1~3:1)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-(3-クロロ-5-[[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(ピペリジノメチル)チアゾール-2-イル]カルバモイル]-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル 468 mgを得た。

【0083】

実施例 5

1-[3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]メチル]チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル76 mgの EtOH 1.5 ml懸濁液に1M NaOH aq 0.4 mlを加え、60℃で2時間攪拌した。室温にて1M HCl aq 0.6 ml、水0.5 mlを加え、生じた沈殿を濾取し、50% EtOH 水で洗浄した。減圧下乾燥し、1-[3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]メチル]チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩73 mgを得た。

【0084】

実施例 6

エチル [4-(5-[[5-[[ブチル(メチル)アミノ]メチル]-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]カルバモイル]-3-クロロ-2-ピリジル)-2-オキシピペラジン-1-イル]アセタート128 mgのTHF 5 ml溶液に水素化ホウ素ナトリウム19 mgを加え攪拌下還流した。そこへ、 MeOH 128 mgをTHF 2 mlに溶解した溶液をゆっくりと滴下し、その後1時間還流下攪拌した。反応液を氷冷した後水を加え、クロロホルムで抽出し、brineで洗浄後、 MgSO_4 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をクロロホルム： MeOH (99:1~98:2)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた粗精製物を MeOH に懸濁し、不溶物を濾過し除去した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を EtOAc に溶解し、4M HCl - EtOAc 溶液を加え攪拌後、得られた沈殿を濾取し、減圧下乾燥し、N-[5-[[ブチル(メチル)アミノ]メチル]-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]-5-クロロ-6-[4-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキシピペラジン-1-イル]ニコチンアミド 塩酸塩15 mgを得た。

【0085】

実施例 7

実施例 102の化合物40 mgを MeOH 6 mlに溶解し、濃塩酸を1.6 ml加え2時間攪拌した後、濃縮後、析出物を濾過、 EtOAc で洗浄し、32 mgのN-[5-[[ブチル(メチル)アミノ]メチル]-4-(4-クロロチオフェン-2-イル)チアゾール-2-イル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシベンズアミド 塩酸塩を得た。

【0086】

実施例 8

1-[3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-[(3-メトキシプロピル)(メチル)アミノ]メチル]チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル]ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩52 mgのTHF溶液2 mlにトリエチルアミン30 μl 、モルホリン30 μl 、WSC· HCl 45 mg、HOBt 30 mgを加え室温で一晩攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和 NaHCO_3 aq、水、brineにて有機層を洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム：MeOH＝100：1～50：1、ヘキサン：EtOAc＝2：1、次いでクロロホルム：MeOH＝20：1）にて精製し、エーテル2 mlに懸濁させ4 M HCl-EtOAc溶液 2 mlを加え、析出物を濾取し25 mgの5-クロロ-N-(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-[[3-メトキシプロピル](メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)-6-[4-(モルホリノカルボニル)ピペリジノ]ニコチンアミド 塩酸塩を得た。

【0087】

実施例 9

実施例 142の化合物188 mgに、4M HCl-ジオキサン溶液3 mlを加え、50℃で18時間加熱撹拌した。反応液を室温冷却後、析出する固体を濾取することで160 mgの[(1-[3-クロロ-5-[(4-(4-クロロチオフエン-2-イル)-5-[[2-メトキシエチル](メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2-イル)カルバモイル]-2-ピリジル]-4-ピペリジル)オキシ]酢酸 塩酸塩を得た。

【0088】

実施例 10

参考例 23の化合物200 mgをギ酸5 mlに溶解し、メトキシエチルアミン37 μ l、35%ホルマリン92 μ lを加え70℃で15時間撹拌した。反応液を濃縮後、クロロホルムを加え、飽和NaHCO₃ aq、水、brineにて有機層を洗浄後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc＝5：1～3：1）にて精製し110 mgの1-[3-クロロ-5-[[7-クロロ-5-(2-メトキシエチル)-5,6-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]チエノ[2,3-e]アゼピン-2-イル]カルバモイル]-2-ピリジン]-4-カルボン酸 エチルエステルを得た。

【0089】

以下の表13～24に、実施例化合物の構造と物理学的データを示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す（以下同様）。

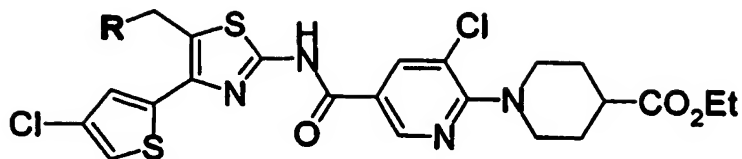
Ex：実施例番号（Exの欄に実施例番号のみが記載されている場合、その化合物がフリー体であることを示し、実施例番号の斜線（/）及び記号が記載されている場合、それぞれ、/HCl：塩酸塩を示す。）

Syn：製造方法（数字はその番号を実施例番号として有する実施例化合物と同様に、対応する原料を用いて合成したことを示す。）

R：一般式中の置換基（nPr：ノルマルプロピル、iPr：イソプロピル、iBu：イソブチル、cPr：シクロプロピル、cBu：シクロブチル、cHex：シクロヘキシル、THF：テトラヒドロフリル、THP：テトラヒドロピラニル）。

【0090】

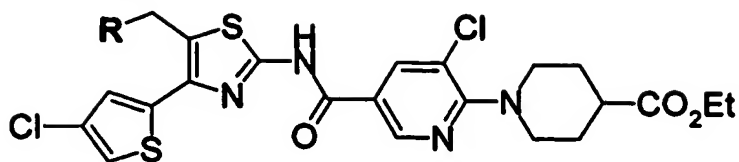
【表 13】



Ex	Syn	R	Data
1	1	nBuN(Me)-	MS;610.
2	2	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS;612.
3	3	cBuN(Me)-	MS;608.
4	4	pipe	MS;608.
11	1	Me ₂ N-	MS;568.
12	1	pyrr	MS;594.
13	1	mor	MS;610.
14	1	4-Me-pipa	MS;623.
15	1	4-cHex-pipa	MS;691.
16	1	Et ₂ N-	MS;650.
17	1	EtO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS;626.
18	1	(2-THF)CH ₂ N(Me)-	MS;638.
19	1	nPrO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS;640.
20	1	EtO(CH ₂) ₂ N(Et)-	MS;640.
21	1	iPrO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS;640.
22	1	4-(3-F-pyrr)pipe	MS;694.
23	1	MeO(CH ₂) ₃ N(Me)-	MS;625.
24	1	MeO(CH ₂) ₂ N(Et)-	MS;626.
25	1	(2S,6R)-2,6-diMe-mor	MS;638.
26	1	4-EtO ₂ C-pipe	MN;678.
27	2	(R)-MeOCH ₂ CH(Me)N(Me)-	MS;626.
28	2	(S)-MeOCH ₂ CH(Me)N(Me)-	MS;626.
29	2	azet	MS;580.
30	2	Azepan-1-yl	MS;622.
31	2	Azocan-1-yl	MS;636.
32	2	Azonan-1-yl	MS;650.
33	2	Azecan-1-yl	MS;664.
34	2	(2R,6S)-2,6-diMe-pipe	MS;636.
35	2	Me ₂ N(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS;625.
36	2	cHexN(Me)-	MS;636.
37	2	MeO(CH ₂) ₂ NH-	MS;597.
38	2	cPrNH-	MS;580.
39	2	cBuNH-	MS;594.
40	2	cHexNH-	MS;622.

【0091】

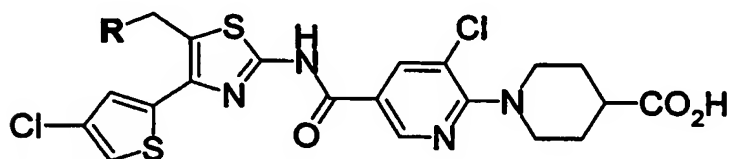
【表 14】



Ex	Syn	R	Data
41	2	iPrNH-	MS;582.
42	2	tBuNH-	MS;596.
43	2	(4-THP)NH-	MS;624.
44	2	(3-THF)NH-	MS;610.
45	2	MeOCH ₂ CH(Me)NH-	MS;612.
46	3	(4-THP)N(Me)-	MS;638.
47	3	(3-THF)N(Me)-	MS;624.
48	3	MeOCH ₂ CH(Me)N(Me)-	MS;626.
49	3	cPrN(Me)-	MS;594.

【0092】

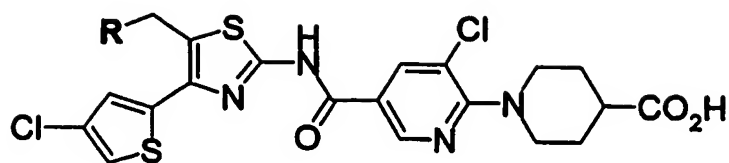
【表 15】



Ex	Syn	R	Data
5/HCl	5	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS;584.
50/HCl	5	Me ₂ N-	MS;540.
51/HCl	5	pyrr	MS;566.
52/HCl	5	mor	MN;580.
53/HCl	5	4-Me-pipa	MS;595.
54/HCl	5	4-cHex-pipa	MS;663.
55/HCl	5	Et ₂ N-	MS;568.
56/HCl	5	nBuN(Me)-	MS;582.
57/HCl	5	EtO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS;598.
58/HCl	5	(2-THF)CH ₂ N(Me)-	MS;610.
59/HCl	5	nPrO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS;612.
60/HCl	5	EtO(CH ₂) ₂ N(Et)-	MS;612.

【0093】

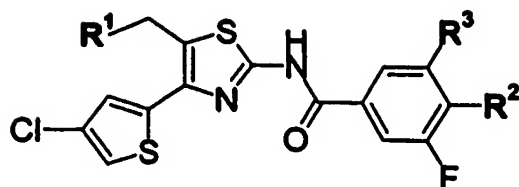
【表 16】



Ex	Syn	R	Data
61/HCl	5	iPrO(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS;612.
62/HCl	5	4-(3-F-pyr)pipe	MS;667.
63/HCl	5	MeO(CH ₂) ₃ N(Me)-	MN;596.
64/HCl	5	MeO(CH ₂) ₂ N(Et)-	MS;598.
65	5	(2S,6R)-2,6-diMe-mor	MN;608.
66/HCl	5	(R)-MeOCH ₂ CH(Me)N(Me)-	MS;598.
67/HCl	5	(S)-MeOCH ₂ CH(Me)N(Me)-	MS;598.
68/HCl	5	azet	MS;552.
69/HCl	5	Azepan-1-yl	MS;594.
70/HCl	5	Azocan-1-yl	MS;608.
71/HCl	5	Azonan-1-yl	MS;622.
72/HCl	5	Azecan-1-yl	MS;636.
73/HCl	5	(2R,6S)-2,6-diMe-pipe	MS;608.
74/HCl	5	Me ₂ N(CH ₂) ₂ N(Me)-	MS;597.
75/HCl	5	cHexN(Me)-	MS;608.
76/HCl	5	MeO(CH ₂) ₂ NH-	MS;569.
77/HCl	5	cPrNH-	MN;550.
78/HCl	5	cBuNH-	MN;564.
79/HCl	5	cHex-NH-	MN;592.
80/HCl	5	iPrNH-	MN;552.
81/HCl	5	tBuNH-	MN;566.
82/HCl	5	(4-THP)N(Me)-	MS;610.
83/HCl	5	(3-THF)N(Me)-	MS;596.
84/HCl	5	MeOCH ₂ CH(Me)N(Me)-	MS;598.
85/HCl	5	cBuN(Me)-	MS;580.
86/HCl	5	cPrN(Me)-	MS;566.
87/HCl	5	pipe	MN;578.

【0094】

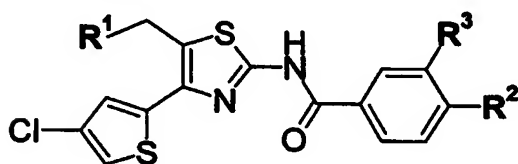
【表 17】



Ex	Syn	R ¹	R ²	R ³	Data
88	1	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-(EtO ₂ CCH ₂)pipa	Cl-	MS;644.
89	1	nBuN(Me)-	4-(EtO ₂ CCH ₂)pipa	Cl-	MS;642.
90/HCl	1	nBuN(Me)-	HO(CH ₂) ₃ O-	Cl-	MS;546.
91/HCl	1	nBuN(Me)-	AcO(CH ₂) ₃ O-	Cl-	MS;588.
92/HCl	5	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-(HO ₂ CCH ₂)pipa	Cl-	MN;614.
93/HCl	5	nBuN(Me)-	4-(HO ₂ CCH ₂)pipa	Cl-	MS;614.
94	2	Azocan-1-yl	4-EtO ₂ C-pipe	F-	MS;637.
95	2	nBuN(Me)-	4-EtO ₂ C-pipe	F-	MS;611.
96/HCl	5	Azocan-1-yl	4-HO ₂ C-pipe	F-	MS;609.
97/HCl	5	nBuN(Me)-	4-HO ₂ C-pipe	F-	MS;583.

【0095】

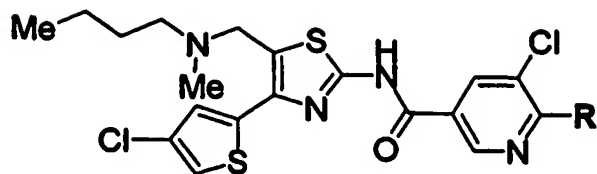
【表 18】



Ex	Syn	R ¹	R ²	R ³	Data
7/HCl	7	nBuN(Me)-	HO(CH ₂) ₂ O-	MeO-	MS;510.
98	1	nBuN(Me)-	MeOCH ₂ O-	Cl-	MS;514.
99/HCl	1	nBuN(Me)-	HO-	Cl-	MS;470.
100	1	nBuN(Me)-	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	F-	MS;554.
101/HCl	5	nBuN(Me)-	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	F-	MS;540.
102	1	nBuN(Me)-	TBSO(CH ₂) ₂ O-	MeO-	MS;624.

【0096】

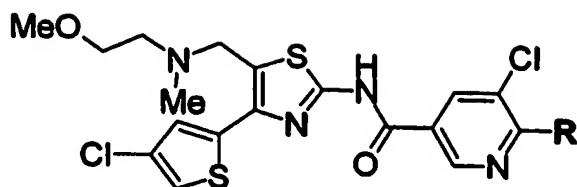
【表 19】



Ex	Syn	R	Data
6/HCl	6	3-oxo-4-HO(CH ₂) ₂ -pipa	MS;597.
103	1	3-MeO ₂ C-pyrr	MS;582.
104	1	(R)-3-(MeO ₂ CCH ₂ O)pyrr	MS;612.
105	1	(S)-3-MeO ₂ C-pyrr	MS;582.
106	1	3-EtO ₂ C-azet	MS;582.
107	1	4-(tBuO ₂ CCH ₂ O)pipe	MS;668.
108	1	2-EtO ₂ C-mor	MS;612.
109	1	4-(MeO ₂ CCH ₂ NHCO)pipe	MS;653.
110/HCl	4	4-HOCH ₂ -pipe	MS;568.
111/HCl	4	HO(CH ₂) ₃ NH-	MS;528.
112/HCl	4	MeO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH-	MS;572.
113/HCl	4	3-oxo-pipa	MS;553.
114/HCl	4	H ₂ N(CH ₂) ₂ NH-	MS;513.
115	4	4-(4-MeO ₂ C-pipe)-pipe	MS;679.
116	4	3-oxo-4-EtO ₂ CCH ₂ -pipa	MS;639.
117	4	EtO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MS;584.
118/HCl	5	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	MS;556.
119/HCl	5	4-(4-HO ₂ C-pipe)-pipe	MN;663.
120/HCl	5	3-oxo-4-HO ₂ CCH ₂ -pipa	MS;611.
121/HCl	5	3-HO ₂ C-pyrr	MS;568.
122/HCl	5	(R)-3-(HO ₂ CCH ₂ O)-pyrr	MN;596.
123/HCl	5	(S)-3-HO ₂ C-pyrr	MS;568.
124/HCl	5	3-HO ₂ C-azet	MS;554.
125/HCl	5	2-HO ₂ C-mor	MS;584.
126/HCl	5	4-(3-HO ₂ C-azet-CO)pipe	MN;663.
127/HCl	5	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂ NHCO)pipe	MS;653.
128/HCl	5	4-(HO ₂ CCH ₂ NHCO)pipe	MS;639.
129/HCl	9	4-HO ₂ CCH ₂ O-pipe	MS;612.
130	8	4-(3-EtO ₂ C-azet-CO)pipe	MS;693.
131/HCl	8	4-(MeO(CH ₂) ₂ NHCO)pipe	MS;639.
132/HCl	8	4-(H ₂ NCOCH ₂ NHCO)pipe	MS;638.
133/HCl	8	4-(MeO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NHCO)pipe	MS;683.
134	8	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂ NHCO)pipe	MS;681.
135	8	4-(HO(CH ₂) ₂ NHCO)pipe	MS;625.

【0097】

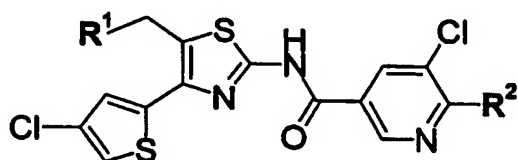
【表 20】



Ex	Syn	R	Data
8/HCl	8	4-(mor-CO)pipe	MS;667.
9/HCl	9	4-(HO ₂ CCH ₂ O)pipe	MN;612.
136	1	3-EtO ₂ C-pipe	MS;612
137	1	3-MeO ₂ C-pyrr	MS;584
138	1	(R)-3-(MeO ₂ CCH ₂ O)pyrr	MS;614.
139	1	4-EtO ₂ CCH ₂ -pipe	MS;626.
140	1	2-EtO ₂ C-mor	MN;612.
141	1	3-EtO ₂ C-azet	MS;584.
142	1	4-(tBuO ₂ CCH ₂ O)-pipe	MS;670.
143/HCl	5	3-HO ₂ C-pipe	MS;584
144/HCl	5	3-HO ₂ C-pyrr	MS;570
145/HCl	5	(R)-3-(HO ₂ CCH ₂ O)pyrr	MS;600.
146/HCl	5	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	MS;598.
147/HCl	5	2-HO ₂ C-mor	MS;586.
148/HCl	5	3-HO ₂ C-azet	MS;556.
149	8	4-(MeO(CH ₂) ₂ NHCO)pipe	MS;655.

【0098】

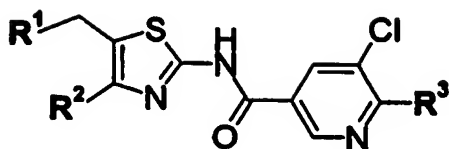
【表 2 1】



Ex	Syn	R ¹	R ²	Data
150	1	Me ₂ N	3-MeO ₂ C-pyrr	MN;538.
151/HCl	4	pipe	4-H ₂ NOC-pipe	MN;579.
152/HCl	5	Me ₂ N	3-HO ₂ C-pyrr	MS;526.

【 0 0 9 9 】

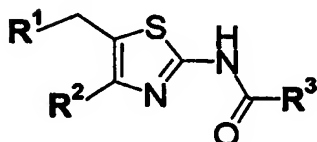
【表 2 2】



Ex	Syn	R ¹	R ²	R ³	Data
153	1	pipe	4-F-Ph	4-EtO ₂ C-pipe	MS;586.
154	1	pipe	3-F ₃ C-Ph	4-EtO ₂ C-pipe	MS;636.
155	1	nBuN(Me)-	4-F-Ph	4-EtO ₂ C-pipe	MS;588.
156	1	nBuN(Me)-	4-Me-2-The	4-EtO ₂ C-pipe	MN;588.
157	1	nBuN(Me)-	4-Me-5-(nBuN(Me)CH ₂)-2-The	4-EtO ₂ C-pipe	MN;687.
158	1	Me ₂ N-	4-Me-2-The	4-EtO ₂ C-pipe	MS;588.
159	1	iBuN(Me)-	4-Me-2-The	4-EtO ₂ C-pipe	MN;588.
160	1	cHexN(Me)-	4-Me-2-The	4-EtO ₂ C-pipe	MS;588.
161	1	iPrN(Me)-	4-Me-2-The	4-EtO ₂ C-pipe	MN;588.
162	1	cBuN(Me)-	4-Me-2-The	4-EtO ₂ C-pipe	MN;687.
163	1	Et ₂ CHN(Me)-	4-Me-2-The	4-EtO ₂ C-pipe	MN;687.
164/HCl	5	pipe	4-F-Ph	4-HO ₂ C-pipe	MS;558.
165/HCl	5	pipe	3-F ₃ C-Ph	4-HO ₂ C-pipe	MS;608.
166/HCl	5	nBuN(Me)-	4-F-Ph	4-HO ₂ C-pipe	MS;560.
167/HCl	5	nBuN(Me)-	4-Me-2-The	4-HO ₂ C-pipe	MS;562.
168/HCl	5	Me ₂ N-	4-Me-2-The	4-HO ₂ C-pipe	MS;520.
169/HCl	5	iBuN(Me)-	4-Me-2-The	4-HO ₂ C-pipe	MS;562.
170/HCl	5	cHexN(Me)-	4-Me-2-The	4-HO ₂ C-pipe	MS;588.
171/HCl	5	iPrN(Me)-	4-Me-2-The	4-HO ₂ C-pipe	MS;548.
172/HCl	5	cBuN(Me)-	4-Me-2-The	4-HO ₂ C-pipe	MS;560.
173/HCl	5	Et ₂ CHN(Me)-	4-Me-2-The	4-HO ₂ C-pipe	MS;576.

【0100】

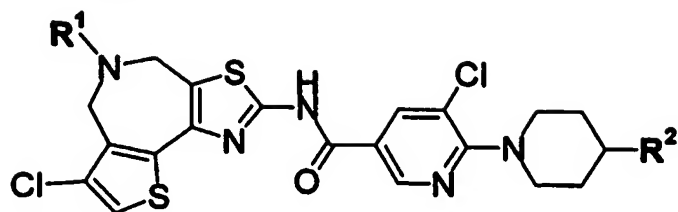
【表 2 3】



Ex	Syn	R ¹	R ²	R ³	Data
174/HCl	1	pipe	4-Cl-2-The	2-MeO-4-Py	MS;449.
175	1	nBuN(Me)-	4-Cl-2-The	4-(4-MeO ₂ C-pipe)pipe	MS;568.
176	1	nBuN(Me)CH ₂ -	4-Cl-2-The	5-Cl-6-(4-EtO ₂ C-pipe)-3-Py	MS;624.
177/HCl	5	nBuN(Me)CH ₂ -	4-Cl-2-The	5-Cl-6-(4-HO ₂ C-pipe)-3-Py	MS;596.

【0101】

【表 24】



Ex	Syn	R¹	R³	Data
10	10	cBu	EtO₂C-	MS;606.
178	10	MeO(CH₂)₂-	EtO₂C-	MS;610.
179/HCl	5	cBu	HO₂C-	MS;578.
180/HCl	5	MeO(CH₂)₂-	HO₂C-	MS;582.

【0102】

以下の表 25～26 に、いくつかの実施例化合物の NMR データを示す。

【表 25】

Ex	Data(NMR)
5/HCl	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.62-1.74(2H,m), 1.90-1.98(2H,m), 2.52-2.58(1H,m), 2.81(3H,s), 3.05(2H,t,J=11.2Hz), 3.34(3H,s), 3.72(2H,brs), 4.00(2H,d,J=13.2Hz), 4.60-4.90(2H,m), 7.65(1H,s), 7.73(1H,s), 8.43(1H,d,J=1.9Hz), 8.87(1H,d,J=2.4Hz), 10.33(1H,brs), 12.28(1H,brs), 13.00(1H,s).
50/HCl	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.61-1.73(2H,m), 1.90-1.99(4H,m), 2.51-2.54(1H,m), 2.81 (6H,m), 3.05(2H,t,J=11.3Hz), 4.01(2H,d,J=13.2Hz), 4.74(2H,brs), 7.69(1H,s), 7.72(1H,s), 8.43(1H,d,J=1.5Hz), 8.87(1H,d,J=1.9Hz), 9.95(1H,brs), 12.27(1H,brs), 12.99(1H,s).
51/HCl	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.62-1.74(2H,m), 1.82-2.09(6H,m), 2.51-2.58(1H,m), 3.05(2H,t,J=11.2Hz), 3.13(2H,brs), 3.53(2H,brs), 4.00(2H,d,J=12.7Hz), 4.80(2H,brs), 7.69(1H,s), 7.72(1H,s), 8.43(1H,d,J=2.4Hz), 8.87(1H,d,J=2.4Hz), 10.69(1H,brs), 12.28(1H,brs), 12.98(1H,s).
54/HCl	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.02-1.16(1H,m), 1.25(2H,q,J=12.9Hz), 1.40(2H,q,J=11.4Hz), 1.57-1.74(3H,m), 1.82(2H,d,J=12.7Hz), 1.94(2H,d,J=10.3Hz), 2.12(2H,d,J=10.3Hz), 2.52-2.58(1H,m), 2.80(2H,brs), 3.04(2H,t,J=11.2Hz), 3.43-3.84(5H,m), 3.99(2H,m), 4.06(2H,brs), 7.42(1H,s), 7.64(1H,d,J=1.0Hz), 8.42(1H,d,J=1.9Hz), 8.85(1H,d,J=2.5Hz), 10.48(1H,brs), 11.75-12.75(1H,br), 12.77(1H,s).
55/HCl	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.21(6H,t,J=7.1Hz), 1.62-1.74(2H,m), 1.90-1.98(2H,m), 2.51-2.57(1H,m), 3.00-3.23(6H,m), 4.01(2H,d,J=13.2Hz), 4.72(2H,d,J=5.3Hz), 7.67(1H,s), 7.75(1H,s), 8.43(1H,d,J=2.0Hz), 8.87(1H,d,J=1.9Hz), 10.19(1H,brs), 12.28(1H,brs), 13.01(1H,s).
56/HCl	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.87(3H,t,J=7.4Hz), 1.18-1.32(2H,m), 1.58-1.74(4H,m), 1.90-1.99(2H,m), 2.51-2.57(1H,m), 2.74(3H,d,J=3.9Hz), 2.98-3.17(4H,m), 4.01(2H,d,J=13.2Hz), 4.63-4.84(2H,m), 7.69(1H,s), 7.74(1H,s), 8.43(1H,d,J=2.4Hz), 8.87(1H,d,J=1.9Hz), 10.33(1H,brs), 12.28(1H,brs), 13.00(1H,s).
57/HCl	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.15(3H,t,J=6.9Hz), 1.61-1.74(2H,m), 1.90-1.99(2H,m), 2.52-2.57(1H,m), 2.81(3H,s), 3.05(2H,t,J=11.0Hz), 3.32-3.38(2H,m), 3.50(2H,q,J=7.0Hz), 3.74(2H,brs), 4.01(2H,d,J=13.2Hz), 4.65-4.91(2H,m), 7.65(1H,s), 7.74(1H,s), 8.43(1H,d,J=2.4Hz), 8.87(1H,d,J=2.4Hz), 10.03(1H,brs), 12.28(1H,brs), 13.00(1H,s).
58/HCl	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.42-1.56(1H,m), 1.64-1.74(2H,m), 1.76-2.13(5H,m), 2.52-2.59(1H,m), 2.82(3H,s), 3.05(2H,t,J=11.2Hz), 3.30-3.95(4H,m), 4.00(2H,d,J=13.2Hz), 4.20-5.00(3H,m), 7.71(2H,brs), 8.43(1H,d,J=2.0Hz), 8.86(1H,d,J=2.4Hz), 10.31(1H,brs), 12.28(1H,brs), 12.99(1H,s).
59/HCl	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 0.86(3H,t,J=7.4Hz), 1.47-1.59(2H,m), 1.62-1.74(2H,m), 1.90-1.99(2H,m), 2.52-2.58(1H,m), 2.82(3H,s), 3.05(2H,t,J=11.2Hz), 3.30-3.45(4H,m), 3.75(2H,brs), 4.00(2H,d,J=13.2Hz), 4.64-4.94(2H,m), 7.66(1H,s), 7.73(1H,s), 8.42(1H,d,J=2.0Hz), 8.86(1H,d,J=1.9Hz), 10.24(1H,brs), 12.28(1H,brs), 13.00(1H,s).
60/HCl	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.14(3H,t,J=6.8Hz), 1.23(3H,t,J=6.9Hz), 1.62-1.72(2H,m), 1.91-1.99(2H,m), 2.52-2.59(1H,m), 3.05(2H,t,J=11.3Hz), 3.22(2H,brs), 3.49(2H,q,J=6.8Hz), 3.74(2H,brs), 4.00(2H,d,J=13.2Hz), 4.72-4.85(2H,m), 7.64(1H,s), 7.75(1H,s), 8.43(1H,d,J=1.9Hz), 8.87(1H,d,J=1.9Hz), 10.26(1H,brs), 12.28(1H,brs), 13.01(1H,s).
61/HCl	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 1.12(6H,d,J=5.9Hz), 1.61-1.74(2H,m), 1.91-1.99(2H,m), 2.52-2.59(1H,m), 2.81(3H,s), 3.05(2H,t,J=11.2Hz), 3.57-3.66(1H,m), 3.74(2H,brs), 4.00(2H,d,J=12.7Hz), 4.66-4.88(2H,m), 7.67(1H,s), 7.74(1H,s), 8.43(1H,d,J=1.9Hz), 8.87(1H,d,J=1.9Hz), 10.27(1H,brs), 12.28(1H,brs), 13.00(1H,s).

【0103】

【表 26】

Ex	Data(NMR)
69/HCl	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.52-1.98(12H,m), 2.52-2.58(1H,m), 3.05(2H,t,J=11.2Hz), 3.13-3.24(2H,m), 3.30-3.43(2H,m), 4.00(2H,d,J=12.7Hz), 4.74(2H,d,J=5.4Hz), 7.65(1H,s), 7.73(1H,s), 8.42(1H,d,J=2.0Hz), 8.87(1H,d,J=1.9Hz), 10.18(1H,brs), 12.27(1H,brs), 12.99(1H,s).
70/HCl	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.48-1.77(10H,m), 1.82-1.99(4H,m), 2.52-2.59(1H,m), 3.05(2H,t,J=11.3Hz), 3.16-3.43(4H,m), 4.00(2H,d,J=12.7Hz), 4.74(2H,d,J=4.9Hz), 7.65(1H,d,J=0.9Hz), 7.74(1H,d,J=1.0Hz), 8.43(1H,d,J=1.5Hz), 8.87(1H,d,J=1.9Hz), 9.98(1H,brs), 12.29(1H,brs), 12.99(1H,s).
71/HCl	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.42-1.98(16H,m), 2.52-2.59(1H,m), 3.06(2H,t,J=11.0Hz), 3.22-3.52(4H,m), 4.01(2H,d,J=12.9Hz), 4.72(2H,d,J=5.4Hz), 7.39(0.15H,s), 7.59(0.15H,s), 7.64(0.85H,s), 7.74(0.85H,s), 8.42(1H,d,J=2.2Hz), 8.87(1H,d,J=2.1Hz), 9.66(1H,brs), 12.65(0.15H,brs), 12.99(0.85H,brs).
72/HCl	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.40-2.00(18H,m), 2.52-2.59(1H,m), 3.05(2H,t,J=11.3Hz), 3.20-3.70(4H,m), 4.01(2H,d,J=13.2Hz), 4.71(2H,d,J=5.4Hz), 7.33(0.3H,s), 7.59(0.3H,s), 7.64(0.7H,s), 7.74(0.7H,s), 8.43(1H,d,J=2.0Hz), 8.87(1H,d,J=1.9Hz), 10.10(1H,brs), 12.64(0.3H,brs), 12.99(0.7H,brs).
75/HCl	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.03-2.07(14H,m), 2.52-2.57(1H,m), 2.69(3H,d,J=4.4Hz), 3.05(2H,t,J=11.5Hz), 3.11-3.22(1H,m), 4.01(2H,d,J=13.2Hz), 4.58-4.89(2H,m), 7.66(1H,s), 7.75(1H,s), 8.42(1H,d,J=2.0Hz), 8.87(1H,d,J=2.0Hz), 10.11(1H,brs), 12.27(1H,brs), 13.01(1H,s).
85/HCl	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.60-1.77(4H,m), 1.89-2.00(2H,m), 2.01-2.20(2H,m), 2.18-2.36(2H,m), 2.50-2.58(1H,m), 2.59-2.63(3H,d,J=4.4Hz), 3.05(2H,t,J=11.7Hz), 3.72-3.84(1H,m), 3.95-4.05(2H,m), 4.51-4.62(1H,m), 4.65-4.75(1H,m), 7.69(1H,s), 7.74(1H,s), 8.42(1H,d,J=2.2Hz), 8.87(1H,d,J=2.2Hz), 10.51(1H,brs), 12.28(1H,brs), 13.02(1H,brs).
86/HCl	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.50-1.10(4H,m), 1.62-1.75(2H,m), 1.89-2.05(2H,m), 2.50-2.58(1H,m), 2.87(3H,brs), 3.05(2H,t,J=11.2Hz), 3.11-3.15(1H,m), 3.92-4.06(2H,m), 4.64-5.08(2H,m), 7.62-7.83(2H,m), 8.42(1H,d,J=2.0Hz), 8.86(1H,d,J=2.0Hz), 10.25(1H,brs), 12.25(1H,brs), 13.00(1H,brs).
87/HCl	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.34-1.99(10H,m), 2.51-2.57(1H,m), 2.93-3.10(4H,m), 3.34-3.55(2H,m), 4.00(2H,d,J=13.2Hz), 4.69(2H,d,J=4.9Hz), 7.69-7.73(2H,m), 8.43(1H,d,J=2.0Hz), 8.87(1H,d,J=1.9Hz), 10.20(1H,brs), 12.98(1H,s).
96/HCl	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.46-1.78(10H,m), 1.81-1.95(4H,m), 2.54-2.68(1H,m), 3.08-3.42(8H,m), 4.75(2H,d,J=4.9Hz), 7.64(1H,s), 7.74(1H,s), 7.84(2H,d,J=9.7Hz), 9.83(1H,brs), 12.26(1H,brs), 12.97(1H,brs).
97/HCl	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.87(3H,t,J=7.4Hz), 1.18-1.34(2H,m), 1.54-1.73(4H,m), 1.86-1.94(2H,m), 2.41-2.49(1H,m), 2.73(3H,s), 2.97-3.42(6H,m), 4.60-4.85(2H,m), 7.69(1H,s), 7.73(1H,s), 7.85(2H,d,J=10.7Hz), 10.43(1H,brs), 12.27(1H,brs), 12.96(1H,brs).
165/HCl	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.20-1.99(10H,m), 2.52-2.59(1H,m), 2.73-2.86(2H,m), 3.05(2H,t,J=11.3Hz), 3.25-3.37(2H,m), 4.00(2H,d,J=12.7Hz), 4.58(2H,d,J=4.9Hz), 7.77(1H,d,J=7.6Hz), 7.85(1H,d,J=7.8Hz), 7.97(1H,d,J=7.9Hz), 8.00(1H,s), 8.42(1H,d,J=1.9Hz), 8.88(1H,d,J=2.0Hz), 10.03(1H,brs), 12.28(1H,brs), 12.98(1H,s).

【0104】

以下の表 27～33 に、他の本発明化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や、実施例記載の方法、若しくは当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより容易に製造することができる。

なお、表中の記号は以下の意味を示す。

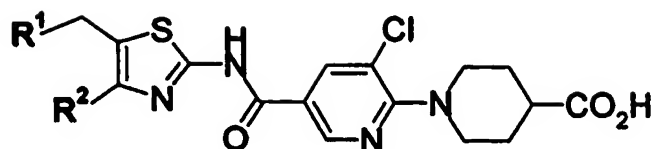
No: 化合物番号、

R、R¹、R²、R¹²、X、Y: 一般式中の置換基 (sBu: sec-ブチル、cPen: シクロペンチル)

、
を示す。

【0105】

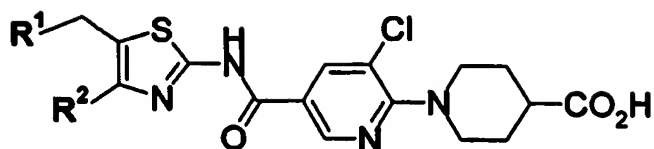
【表 27】



No	R ¹	R ²	No	R ¹	R ²
A1	EtN(Me)-	4-Cl-2-The	A38	2-Me-pyrr	4-Cl-2-The
A2	nPrN(Me)-	4-Cl-2-The	A39	3-Me-pyrr	4-Cl-2-The
A3	iPrN(Me)-	4-Cl-2-The	A40	3,4-diMe-pyrr	4-Cl-2-The
A4	iBuN(Me)-	4-Cl-2-The	A41	3,3-diMe-pyrr	4-Cl-2-The
A5	sBuN(Me)-	4-Cl-2-The	A42	2-Me-pipe	4-Cl-2-The
A6	tBuN(Me)-	4-Cl-2-The	A43	3-Me-pipe	4-Cl-2-The
A7	tBuCH ₂ N(Me)-	4-Cl-2-The	A44	4-Me-pipe	4-Cl-2-The
A8	cPenN(Me)-	4-Cl-2-The	A45	3,3-diMe-pipe	4-Cl-2-The
A9	cPrCH ₂ N(Me)-	4-Cl-2-The	A46	4,4-diMe-pipe	4-Cl-2-The
A10	cBuCH ₂ N(Me)-	4-Cl-2-The	A47	EtN(Me)-	4-Me-2-The
A11	MeO CH(Me)CH ₂ N(Me)-	4-Cl-2-The	A48	nPrN(Me)-	4-Me-2-The
A12	nPrN(Et)-	4-Cl-2-The	A49	sBuN(Me)-	4-Me-2-The
A13	nBuN(Et)-	4-Cl-2-The	A50	tBuN(Me)-	4-Me-2-The
A14	iPrN(Et)-	4-Cl-2-The	A51	tBuCH ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A15	iBuN(Et)-	4-Cl-2-The	A52	cPrN(Me)-	4-Me-2-The
A16	sBuN(Et)-	4-Cl-2-The	A53	cPenN(Me)-	4-Me-2-The
A17	tBuN(Et)-	4-Cl-2-The	A54	cPrCH ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A18	tBuCH ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A55	cBuCH ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A19	cPrN(Et)-	4-Cl-2-The	A56	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A20	cBuN(Et)-	4-Cl-2-The	A57	MeOCH ₂ CH(Me)N(Me)-	4-Me-2-The
A21	cPenN(Et)-	4-Cl-2-The	A58	MeO CH(Me)CH ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A22	cHexN(Et)-	4-Cl-2-The	A59	EtO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A23	cPrCH ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A60	nPrO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A24	cBuCH ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A61	iPrO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-Me-2-The
A25	MeO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A62	MeO(CH ₂) ₃ N(Me)-	4-Me-2-The
A26	MeOCH ₂ CH(Me)N(Et)-	4-Cl-2-The	A63	Et ₂ N-	4-Me-2-The
A27	MeOCH(Me)CH ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A64	nPrN(Et)-	4-Me-2-The
A28	(MeO(CH ₂) ₂) ₂ N-	4-Cl-2-The	A65	nBuN(Et)-	4-Me-2-The
A29	MeO(CH ₂) ₂ N(cPr)-	4-Cl-2-The	A66	iPrN(Et)-	4-Me-2-The
A30	MeO(CH ₂) ₂ N(cBu)-	4-Cl-2-The	A67	iBuN(Et)-	4-Me-2-The
A31	EtO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A68	sBuN(Et)-	4-Me-2-The
A32	nPrO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A69	tBuN(Et)-	4-Me-2-The
A33	iPrO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Cl-2-The	A70	tBuCH ₂ N(Et)-	4-Me-2-The
A34	MeO(CH ₂) ₃ N(Et)-	4-Cl-2-The	A71	cPrN(Et)-	4-Me-2-The
A35	2-Me-azet	4-Cl-2-The	A72	cBuN(Et)-	4-Me-2-The
A36	3-Me-azet	4-Cl-2-The	A73	cPenN(Et)-	4-Me-2-The
A37	3,3-diMe-azet	4-Cl-2-The	A74	cHexN(Et)-	4-Me-2-The

【0106】

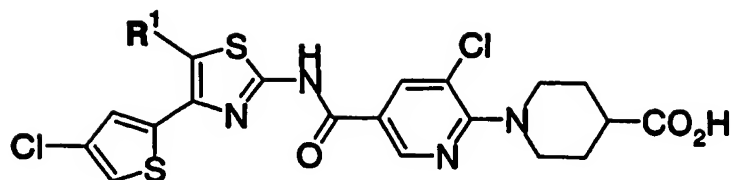
【表 28】



No	R ¹	R ²	No	R ¹	R ²
A75	cPrCH ₂ N(Et)-	4-Me-2-The	A104	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-Br-2-The
A76	cBuCH ₂ N(Et)-	4-Me-2-The	A105	pipe	4-Br-2-The
A77	MeO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Me-2-The	A106	Me ₂ N-	4-F-2-The
A78	MeOCH ₂ CH(Me)N(Et)-	4-Me-2-The	A107	nBuN(Me)-	4-F-2-The
A79	MeOCH(Me)CH ₂ N(Et)-	4-Me-2-The	A108	cHexN(Me)-	4-F-2-The
A80	EtO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Me-2-The	A109	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-F-2-The
A81	nPrO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Me-2-The	A110	pipe	4-F-2-The
A82	iPrO(CH ₂) ₂ N(Et)-	4-Me-2-The	A111	Me ₂ N-	4-Et-2-The
A83	MeO(CH ₂) ₃ N(Et)-	4-Me-2-The	A112	nBuN(Me)-	4-Et-2-The
A84	azet	4-Me-2-The	A113	cHexN(Me)-	4-Et-2-The
A85	pyrr	4-Me-2-The	A114	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-Et-2-The
A86	pipe	4-Me-2-The	A115	pipe	4-Et-2-The
A87	Azepan-1-yl	4-Me-2-The	A116	Me ₂ N-	5-Cl-2-The
A88	Azocan-1-yl	4-Me-2-The	A117	nBuN(Me)-	5-Cl-2-The
A89	2-Me-azet	4-Me-2-The	A118	cHexN(Me)-	5-Cl-2-The
A90	3-Me-azet	4-Me-2-The	A119	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	5-Cl-2-The
A91	3,3-diMe-azet	4-Me-2-The	A120	pipe	5-Cl-2-The
A92	2-Me-pyrr	4-Me-2-The	A121	Me ₂ N-	4-F-Ph
A93	3-Me-pyrr	4-Me-2-The	A122	cHexN(Me)-	4-F-Ph
A94	3,4-diMe-pyrr	4-Me-2-The	A123	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	4-F-Ph
A95	3,3-diMe-pyrr	4-Me-2-The	A124	Me ₂ N-	3-Cl-Ph
A96	2-Me-pipe	4-Me-2-The	A125	nBuN(Me)-	3-Cl-Ph
A97	3-Me-pipe	4-Me-2-The	A126	cHex(Me)-	3-Cl-Ph
A98	4-Me-pipe	4-Me-2-The	A127	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	3-Cl-Ph
A99	3,3-diMe-pipe	4-Me-2-The	A128	pipe	3-Cl-Ph
A100	4,4-diMe-pipe	4-Me-2-The	A129	Me ₂ N-	3-F3C-Ph
A101	Me ₂ N-	4-Br-2-The	A130	nBuN(Me)-	3-F3C-Ph
A102	nBuN(Me)-	4-Br-2-The	A131	cHexN(Me)-	3-F3C-Ph
A103	cHexN(Me)-	4-Br-2-The	A132	MeO(CH ₂) ₂ N(Me)-	3-F3C-Ph

【0107】

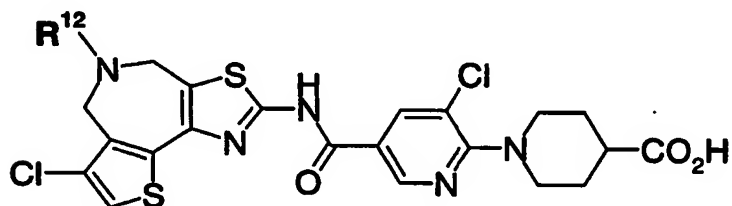
【表 29】



No	R¹	No	R¹
B1	Me₂NCH(Me)-	B15	MeO(CH₂)₂N(Me)-(CH₂)₃-
B2	Me₂NC(Me)₂-	B16	pipe-CH(Me)-
B3	Me₂N(CH₂)₂-	B17	pipe-C(Me)₂-
B4	Me₂N(CH₂)₃-	B18	pipe-(CH₂)₂-
B5	nBuN(Me)-CH(Me)-	B19	pipe-(CH₂)₃-
B6	nBuN(Me)-C(Me)₂-	B20	(Azepan-1-yl)-CH(Me)-
B7	nBuN(Me)-(CH₂)₃-	B21	(Azepan-1-yl)-C(Me)₂-
B8	cHexN(Me)-CH(Me)-	B22	(Azepan-1-yl)-(CH₂)₂-
B9	cHexN(Me)-C(Me)₂-	B23	(Azepan-1-yl)-(CH₂)₃-
B10	cHexN(Me)-(CH₂)₂-	B24	(Azocan-1-yl)-CH(Me)-
B11	cHexN(Me)-(CH₂)₃-	B25	(Azocan-1-yl)-C(Me)₂-
B12	MeO(CH₂)₂N(Me)-CH(Me)-	B26	(Azocan-1-yl)-(CH₂)₂-
B13	MeO(CH₂)₂N(Me)-C(Me)₂-	B27	(Azocan-1-yl)-(CH₂)₃-
B14	MeO(CH₂)₂N(Me)-(CH₂)₂-		

【0108】

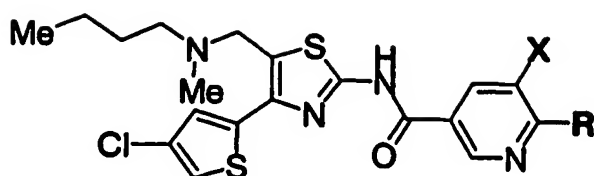
【表 30】



No	R¹²	No	R¹²	No	R¹²
C1	Me	C8	tBuCH₂-	C15	MeOCH₂CH(Me)-
C2	Et	C9	cPr	C16	MeOCH(Me)CH₂-
C3	nPr	C10	cBu	C17	EtO(CH₂)₂-
C4	iPr	C11	cPen	C18	nPrO(CH₂)₂-
C5	iBu	C12	cHex	C19	iPrO(CH₂)₂-
C6	sBu	C13	cPrCH₂-	C20	MeO(CH₂)₃-
C7	tBu	C14	cBuCH₂-		

【0109】

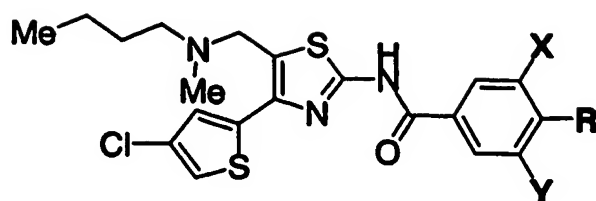
【表 31】



No	X	R	No	X	R
D1	Cl	3-HO ₂ C-pipe	D30	F	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe
D2	Cl	4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	D31	F	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa
D3	Cl	4-HO ₂ CCH ₂ -pipa	D32	F	4-HO ₂ CCH ₂ -pyrr
D4	Cl	4-HO ₂ CCH ₂ -pyrr	D33	F	3-HO ₂ CCH ₂ -azet
D5	Cl	3-HO ₂ CCH ₂ -azet	D34	F	4-HO-pipe
D6	Cl	4-HO-pipe	D35	F	3-HO-pipe
D7	Cl	3-HO-pipe	D36	F	3-HO-pyrr
D8	Cl	3-HO-pyrr	D37	F	4-HOCH ₂ -pipe
D9	Cl	4-HOCH ₂ -pipe	D38	F	4-HO ₂ CCH ₂ O-pipe
D10	Cl	3-HO-4-HO ₂ C-pipe	D39	F	3-HO-4-HO ₂ C-pipe
D11	Cl	4-HO-4-HO ₂ C-pipe	D40	F	4-HO-4-HO ₂ C-pipe
D12	Cl	4-HO-4-HO ₂ CCH ₂ -pipe	D41	F	4-HO-4-HO ₂ CCH ₂ -pipe
D13	Cl	4-HO ₂ CCH(OH)-pipe	D42	F	4-HO ₂ CCH(OH)-pipe
D14	Cl	HO(CH ₂) ₂ NH-	D43	F	HO(CH ₂) ₃ NH-
D15	Cl	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-	D44	F	HO(CH ₂) ₂ NH-
D16	Cl	HO(CH ₂) ₂ N(Me)-	D45	F	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
D17	Cl	HO(CH ₂) ₃ O-	D46	F	HO(CH ₂) ₂ N(Me)-
D18	Cl	HO(CH ₂) ₂ O-	D47	F	HO(CH ₂) ₃ O-
D19	Cl	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	D48	F	HO(CH ₂) ₂ O-
D20	Cl	HO ₂ CCH ₂ NH-	D49	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-
D21	Cl	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	D50	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
D22	Cl	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	D51	F	HO ₂ CCH ₂ NH-
D23	Cl	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	D52	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
D24	Cl	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	D53	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
D25	Cl	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	D54	F	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
D26	Cl	HO ₂ CCH ₂ O-	D55	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
D27	F	4-HO ₂ C-pipe	D56	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
D28	F	3-HO ₂ C-pipe	D57	F	HO ₂ CCH ₂ O-
D29	F	3-HO ₂ C-pyrr			

【0110】

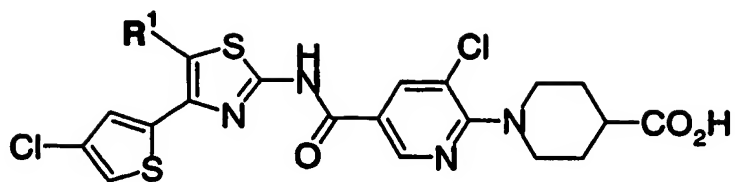
【表 3 2】



No	X	Y	R	No	X	Y	R
E1	F	H	HO(CH ₂) ₃ NH-	E31	F	F	HO(CH ₂) ₂ NH-
E2	F	H	HO(CH ₂) ₂ NH-	E32	F	F	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
E3	F	H	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-	E33	F	F	HO(CH ₂) ₂ N(Me)-
E4	F	H	HO(CH ₂) ₂ N(Me)-	E34	F	F	HO(CH ₂) ₃ O-
E5	F	H	HO(CH ₂) ₃ O-	E35	F	F	HO(CH ₂) ₂ O-
E6	F	H	HO(CH ₂) ₂ O-	E36	F	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-
E7	F	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	E37	F	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
E8	F	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	E38	F	F	HO ₂ CCH ₂ NH-
E9	F	H	HO ₂ CCH ₂ NH-	E39	F	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
E10	F	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	E40	F	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
E11	F	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	E41	F	F	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
E12	F	H	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	E42	F	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
E13	F	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	E43	F	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
E14	F	H	HO ₂ CCH ₂ O-	E44	F	F	HO ₂ CCH ₂ O-
E15	Cl	H	HO(CH ₂) ₃ NH-	E45	Cl	F	HO(CH ₂) ₃ NH-
E16	Cl	H	HO(CH ₂) ₂ NH-	E46	Cl	F	HO(CH ₂) ₂ NH-
E17	Cl	H	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-	E47	Cl	F	HO(CH ₂) ₃ N(Me)-
E18	Cl	H	HO(CH ₂) ₂ N(Me)-	E48	Cl	F	HO(CH ₂) ₂ N(Me)-
E19	Cl	H	HO(CH ₂) ₃ O-	E49	Cl	F	HO(CH ₂) ₃ O-
E20	Cl	H	HO(CH ₂) ₂ O-	E50	Cl	F	HO(CH ₂) ₂ O-
E21	Cl	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	E51	Cl	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-
E22	Cl	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-	E52	Cl	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ NH-
E23	Cl	H	HO ₂ CCH ₂ NH-	E53	Cl	F	HO ₂ CCH ₂ NH-
E24	Cl	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-	E54	Cl	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ N(Me)-
E25	Cl	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-	E55	Cl	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ N(Me)-
E26	Cl	H	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-	E56	Cl	F	HO ₂ CCH ₂ N(Me)-
E27	Cl	H	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-	E57	Cl	F	HO ₂ C(CH ₂) ₃ O-
E28	Cl	H	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-	E58	Cl	F	HO ₂ C(CH ₂) ₂ O-
E29	Cl	H	HO ₂ CCH ₂ O-	E59	Cl	F	HO ₂ CCH ₂ O-
E30	F	F	HO(CH ₂) ₃ NH-				

【0111】

【表 33】



No	R ¹	No	R ¹
F1	1-Me-piperidin-2-yl	F8	1-Me-4-F-piperidin-2-yl
F2	1-Me-pyrrolidin-2-yl	F9	1,5-diMe-piperidin-2-yl
F3	1-Me-azepan-2-yl	F10	1-Me-5-nPr-piperidin-2-yl
F4	1-Et-piperidin-2-yl	F11	1-Me-5-nPrO-piperidin-2-yl
F5	1,4-diMe-piperidin-2-yl	F12	1-Me-5-F-piperidin-2-yl
F6	1-Me-4-nPr-piperidin-2-yl	F13	1,6-diMe-piperidin-2-yl
F7	1-Me-4-nPrO-piperidin-2-yl	F14	1-Me-6-nPr-piperidin-2-yl

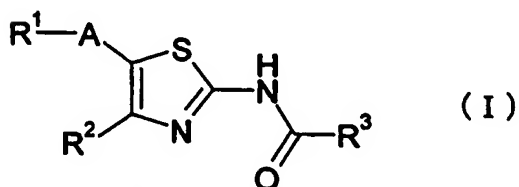
【書類名】要約書

【要約】

【課題】優れたヒトc-mpl-Ba/F3細胞増殖作用、及び巨核球コロニー形成促進作用に基づく血小板増多活性を有する化合物の提供。

【解決手段】式(I)で示される2-アシルアミノチアゾール誘導体又はその塩。血小板減少症治療に有用な化合物。

【化】



【式中の記号は以下の意味を示す。

A: 低級アルキレン。R¹: R¹¹R¹²N-で示される基、又は環状アミノ。R¹¹: H、低級アルキル、又はシクロアルキル。なお、Aがメチレンを示す場合、R¹¹はR²へ架橋するメチレン、又はAへ閉環する低級アルキレンとして存在してもよい。R¹²: 低級アルキル、シクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環。R²: チエニル若しくはフェニル。R³: 芳香族ヘテロ環、アリール若しくは環状アミノ。]

【選択図】なし

特願 2 0 0 3 - 2 7 5 7 1 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 6 6 7 7]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 1 1 号

氏 名

山之内製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.